

Organizador
Edilson Antonio Catapan

CIÊNCIAS DA SAÚDE: TEORIAS E PRÁTICAS

Vol. 01

VACCINE

São José dos Pinhais

BRAZILIAN JOURNALS PUBLICAÇÕES DE PERIÓDICOS E EDITORA

2021



Edilson Antonio Catapan

(Organizador)

**Ciências da saúde:
teorias e práticas**

Vol. 01

BrJ

Brazilian Journals Editora

2021

2021 by Brazilian Journals Editora
Copyright © Brazilian Journals Editora
Copyright do Texto © 2021 Os Autores
Copyright da Edição © 2021 Brazilian Journals Editora
Editora Executiva: Barbara Luzia Sartor Bonfim Catapan
Diagramação: Aline Barboza Coelli
Edição de Arte: Aline Barboza Coelli
Revisão: Os Autores

O conteúdo dos livros e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores. Permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Conselho Editorial:

Prof^a. Dr^a. Fátima Cibele Soares - Universidade Federal do Pampa, Brasil
Prof. Dr. Gilson Silva Filho - Centro Universitário São Camilo, Brasil
Prof. Msc. Júlio Nonato Silva Nascimento - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará, Brasil
Prof^a. Msc. Adriana Karin Goelzer Leining - Universidade Federal do Paraná, Brasil
Prof. Msc. Ricardo Sérgio da Silva - Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
Prof. Esp. Haroldo Wilson da Silva - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Brasil
Prof. Dr. Orlando Silvestre Fragata - Universidade Fernando Pessoa, Portugal
Prof. Dr. Orlando Ramos do Nascimento Júnior - Universidade Estadual de Alagoas, Brasil
Prof^a. Dr^a. Angela Maria Pires Caniato - Universidade Estadual de Maringá, Brasil
Prof^a. Dr^a. Genira Carneiro de Araujo - Universidade do Estado da Bahia, Brasil
Prof. Dr. José Arilson de Souza - Universidade Federal de Rondônia, Brasil
Prof^a. Msc. Maria Elena Nascimento de Lima - Universidade do Estado do Pará, Brasil
Prof. Caio Henrique Ungarato Fiorese - Universidade Federal do Espírito Santo, Brasil
Prof^a. Dr^a. Silvana Saionara Gollo - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul, Brasil
Prof^a. Dr^a. Mariza Ferreira da Silva - Universidade Federal do Paraná, Brasil
Prof. Msc. Daniel Molina Botache - Universidad del Tolima, Colômbia
Prof. Dr. Armando Carlos de Pina Filho - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil
Prof. Dr. Hudson do Vale de Oliveira - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Roraima, Brasil
Prof^a. Msc. Juliana Barbosa de Faria - Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Brasil
Prof^a. Esp. Marília Emanuela Ferreira de Jesus - Universidade Federal da Bahia, Brasil
Prof. Msc. Jadson Justi - Universidade Federal do Amazonas, Brasil
Prof^a. Dr^a. Alexandra Ferronato Beatrice - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Sul, Brasil
Prof^a. Msc. Caroline Gomes Mâcedo - Universidade Federal do Pará, Brasil
Prof. Dr. Dilson Henrique Ramos Evangelista - Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará, Brasil
Prof. Dr. Edmilson Cesar Bortoletto - Universidade Estadual de Maringá, Brasil



Ano 2021

Prof. Msc. Raphael Magalhães Hoed - Instituto Federal do Norte de Minas Gerais, Brasil
 Prof^a. Msc. Eulália Cristina Costa de Carvalho - Universidade Federal do Maranhão, Brasil
 Prof. Msc. Fabiano Roberto Santos de Lima - Centro Universitário Geraldo di Biase, Brasil
 Prof^a. Dr^a. Gabrielle de Souza Rocha - Universidade Federal Fluminense, Brasil
 Prof. Dr. Helder Antônio da Silva, Instituto Federal de Educação do Sudeste de Minas Gerais, Brasil
 Prof^a. Esp. Lida Graciela Valenzuela de Brull - Universidad Nacional de Pilar, Paraguai
 Prof^a. Dr^a. Jane Marlei Boeira - Universidade Estadual do Rio Grande do Sul, Brasil
 Prof^a. Dr^a. Carolina de Castro Nadaf Leal - Universidade Estácio de Sá, Brasil
 Prof. Dr. Carlos Alberto Mendes Moraes - Universidade do Vale do Rio do Sino, Brasil
 Prof. Dr. Richard Silva Martins - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Sul Rio Grandense, Brasil
 Prof^a. Dr^a. Ana Lúcia Tonani Tolfo - Centro Universitário de Rio Preto, Brasil
 Prof. Dr. André Luís Ribeiro Lacerda - Universidade Federal de Mato Grosso, Brasil
 Prof. Dr. Wagner Corsino Enedino - Universidade Federal de Mato Grosso, Brasil
 Prof^a. Msc. Scheila Daiana Severo Hollveg - Universidade Franciscana, Brasil
 Prof. Dr. José Alberto Yemal - Universidade Paulista, Brasil
 Prof^a. Dr^a. Adriana Estela Sanjuan Montebello - Universidade Federal de São Carlos, Brasil
 Prof^a. Msc. Onofre Vargas Júnior - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Brasil
 Prof^a. Dr^a. Rita de Cássia da Silva Oliveira - Universidade do Estado do Pará, Brasil
 Prof^a. Dr^a. Leticia Dias Lima Jedlicka - Universidade Federal do Sul e Sudeste do Pará, Brasil
 Prof^a. Dr^a. Joseina Moutinho Tavares - Instituto Federal da Bahia, Brasil
 Prof. Dr. Paulo Henrique de Miranda Montenegro - Universidade Federal da Paraíba, Brasil
 Prof. Dr. Claudinei de Souza Guimarães - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Brasil
 Prof^a. Dr^a. Christiane Saraiva Ogradowski - Universidade Federal do Rio Grande, Brasil
 Prof^a. Dr^a. Celeide Pereira - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Brasil
 Prof^a. Msc. Alexandra da Rocha Gomes - Centro Universitário Unifacvest, Brasil
 Prof^a. Dr^a. Djanavia Azevêdo da Luz - Universidade Federal do Maranhão, Brasil
 Prof. Dr. Eduardo Dória Silva - Universidade Federal de Pernambuco, Brasil
 Prof^a. Msc. Juliane de Almeida Lira - Faculdade de Itaituba, Brasil
 Prof. Dr. Luiz Antonio Souza de Araujo - Universidade Federal Fluminense, Brasil
 Prof. Dr. Rafael de Almeida Schiavon - Universidade Estadual de Maringá, Brasil
 Prof^a. Dr^a. Rejane Marie Barbosa Davim - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Brasil
 Prof. Msc. Salvador Viana Gomes Junior - Universidade Potiguar, Brasil
 Prof. Dr. Caio Marcio Barros de Oliveira - Universidade Federal do Maranhão, Brasil
 Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás, Brasil
 Prof^a. Dr^a. Ercilia de Stefano - Universidade Federal Fluminense, Brasil
 Prof. Msc. Marcelo Paranzini - Escola Superior de Empreendedorismo, Brasil
 Prof. Msc. Juan José Angel Palomino Jhong - Universidad Nacional San Luis Gonzaga - Ica, Perú
 Prof. Dr. Edson da Silva - Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Brasil
 Prof. Dr. João Tomaz da Silva Borges – Instituto Federal de Ciência e Tecnologia de Minas Gerais, Brasil



Ano 2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C357c Catapan, Edilson Antonio

Ciências da saúde: teorias e práticas / Edilson Antonio
Catapan. São José dos Pinhais: Editora Brazilian Journals,
2021.
215 p.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui: Bibliografia

ISBN: 978-65-86230-92-5.

1. Saúde. 2. Estudos. I. Catapan, Edilson Antonio II. Título

Brazilian Journals Editora
São José dos Pinhais – Paraná – Brasil
www.brazilianjournals.com.br
editora@brazilianjournals.com.br



Ano 2021

APRESENTAÇÃO

A obra intitulada “Ciências da saúde: teorias e práticas vol. 1”, publicada pela Brazilian Journals Publicações de Periódicos e Editora, apresenta um conjunto de quatorze capítulos que visa abordar diversos assuntos do conhecimento relacionados com a área da saúde.

Logo, os artigos apresentam as seguintes temáticas: a investigação dos efeitos da metformina na resposta imunológica e inflamatória contra o *mycobacterium tuberculosis* durante o tratamento para TB em pacientes diabéticos. A utilização do hormônio do crescimento na rede pública de saúde de uma cidade de São Paulo. Em seguida é discutido o impacto de um programa de melhoria contínua na redução da incidência de PAV na UTI adulto de um Hospital Público no interior da Amazônia. Posteriormente é apresentado um estudo para analisar a frequência das etiologias para predição da progressão da DRC em pacientes submetidos à hemodiálise em São João del Rei-MG. Em seguida, é abordada a influência do sono na qualidade de vida e, principalmente, no desempenho acadêmico dos discentes do curso de medicina, buscando compreender os impactos dele em suas funções laborais. A descoberta da terapia anti-retroviral (ART) que aumenta a expectativa de vida das pessoas vivendo com HIV (PLHIV) com mais de 50 anos de idade, entre outros estudos.

Dessa forma, agradecemos aos autores por todo esforço e dedicação que contribuíram para a construção dessa obra, e esperamos que este livro possa colaborar para a discussão e entendimento de temas relevantes para a área da saúde, orientando docentes, estudantes, gestores e pesquisadores à reflexão sobre os assuntos aqui apresentados.

Edilson Antonio Catapan

SUMÁRIO

CAPÍTULO 01	10
ESTUDO DE POLIMORFISMOS NO GENE RECEPTOR DA VITAMINA D EM PACIENTES COM A DOENÇA DE ALZHEIMER	
Higor Vinicius Alves do Nascimento	
André dos Santos Costa	
Maria de Mascena Diniz Maia	
Paulo Daywson Lopes da Silva	
Luiz Paulo de Souza Prazeres	
Paulo Roberto Eleutério de Souza	
DOI: 10.35587/brj.ed.0001186	
CAPÍTULO 02	20
ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE (EGFR) IN ELDERLY: A COMPARISON BETWEEN THE CKD-EPICREATININE AND BISCREATININE EQUATIONS	
Victoria Mezzadri de Carvalho	
Alceu de Oliveira Toledo Junior	
Ana Cristina Oltramari Toledo	
Margarete Aparecida Salina Maciel	
Josiane de Fátima Padilha de Paula	
Danielle Cristyane Kalva Borato	
DOI: 10.35587/brj.ed.0001187	
CAPÍTULO 03	34
EFEITOS DA METFORMINA NO PERFIL INFLAMATÓRIO EM PACIENTES COM TUBERCULOSE E DIABETES TIPO 2	
Thabata Alves Moniz de Aragão Oliveira	
María Belen Arriaga Gutiérrez	
Nathella Pavan Kumar	
Subash Babu	
Vijay Viswanathan	
Kiyoshi Ferreira Fukutani	
Hardy Kornfeld	
Bruno de Bezerril Andrade	
DOI: 10.35587/brj.ed.0001188	
CAPÍTULO 04	56
REVISÃO SISTEMÁTICA: CUIDADOS DE ENFERMAGEM NO ENFRENTAMENTO À HEPATITE B NO ÂMBITO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA	
Katiuscia Araújo de Miranda Lopes	
Ana Letícia Gomes Paula de Lima	
Andressa Késia Botelho de Carvalho	
Brenda Beatriz da Silva	
Crisciana Maria Gonçalves Nazario Borges	
Danúzia Cristina Dias Ramos	
Jéssyca Tallyne Dantas de Oliveira Silva	
DOI: 10.35587/brj.ed.0001189	
CAPÍTULO 05	72

PERFIL DOS USUÁRIOS DE SOMATROPINA EM UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE

Alessandra Bontorim de Souza
Alessandra Lorenti Ribeiro
Anne Josiele Alves Dantas
André Campos Benedetti
Giullia Nishimori
Heitor Henrique Dias
Isabela S de Oliveira
Isis Akiko Yamashita
Julia Coletti
Juliana Fernandes de Almeida
Maura Felissa Neves Silvério Da Silva
Victoria Calderon Faria Felipe
Giovanna Saraceni Tecelão
DOI: 10.35587/brj.ed.0001190

CAPÍTULO 0682

SÉRIE DE WILLIAMS ADAPTADA ASSOCIADA AO TREINAMENTO RESISTIDO: ANÁLISE DO QUADRO DA DOR LOMBAR EM UMA PACIENTE IDOSA

Camila de Nazaré Dias Cardoso
JulioAntônioLôpo da Silva
Adrian Victor Lima Tenório
Danielle da Costa Cardoso
Emanuely Etelvina de Paula Azevedo
Eduarda Elisa Martins Amaral
Felipe Costa da Gama
Fran Riera Brotas
Kaian Corrêa Duarte
Evitom Côrrea de Sousa
DOI: 10.35587/brj.ed.0001191

CAPÍTULO 0791

SÍNDROME DE MAP (MYH ASSOCIATED POLYPOSIS) E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER COLORRETAL

Júlia Fernandes Álvares da Silva
Camila Fernandes Álvares da Silva
Bárbara Sena Moraes Gratão
DOI: 10.35587/brj.ed.0001192

CAPÍTULO 0895

O IMPACTO DE UM PROGRAMA DE MELHORIA CONTÍNUA NA REDUÇÃO DA - INCIDÊNCIA DE PAV NA UTI ADULTO DE UM HOSPITAL PÚBLICO NO INTERIOR DA AMAZÔNIA

Sheila Mara Bezerra de Oliveira
Mariana Margarita Martinez Quiroga
Ilticiania Martins da Silva
Alcirlene Cavalcante de Azevedo
Janete do Reis Bezerra Aguiar
Carla Sousa da Silva
DOI: 10.35587/brj.ed.0001193

CAPÍTULO 09106
PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SUBMETIDOS A HEMODIÁLISE EM SÃO JOÃO DEL REI –MG

Andreia Rodrigues Campos
Raissa Valente Costa
Keite Lira de Almeida França
Pedro Paulo Trindade Resende
Delmo Benedito Silva
Pedro Assis Ferreira Menezes
Eloa Ferreira Miranda
Kelison Tadeu Ribeiro
Maísa Ferreira Miranda

DOI: 10.35587/brj.ed.0001194

CAPÍTULO 10125
ECOTURISMO – UMA PROPOSTA DE IMPLANTAÇÃO NA RESERVA PARTICULAR DE PATRIMÔNIO NATURAL FAZENDA PANTANAL, CODÓ- MA

Rebeca Reis Carvalho
Marlene Sousa Silva
Emannuelle Rocha de Magalhães Moreira
Francisco Magalhães de Moraes
Maria Roselane Alves de Oliveira
Anna Michelly Barroso de Sousa

DOI: 10.35587/brj.ed.0001195

CAPÍTULO 11138
A INFLUÊNCIA DO SONO NA QUALIDADE DE VIDA E NO DESEMPENHO UNIVERSITÁRIO DE DISCENTES DO CURSO DE MEDICINA

Vanessa Lara Guimarães
Isabella Carneiro Oliveira Gonçalves Vaz
Isabella Reis Ristov
Felipe Carrijo Montella
Gabriel Somma de Araújo
Higor Chagas Cardoso

DOI: 10.35587/brj.ed.0001196

CAPÍTULO 12160
APÊNDICE VERMIFORME E SUAS FUNÇÕES: MUITO ALÉM DE UM ÓRGÃO VESTIGIAL

Thiago Fernandes Peixoto Silva
Débora Lopes Lobato
Gabriel Henrique Resende Melo
Isadora Porto de Aquino
Laís Nogueira Monteiro
Luiz Augusto Castro Ribeiro
Maria Cecília Godinho
Marina Gomes Silva Martins
Sara Henriques Faria
Victor Hugo Neves Santos

DOI: 10.35587/brj.ed.0001197

CAPÍTULO 13178

EVALUATION OF DRUG INTERACTIONS AND THEIR IMPACT ON VIROLOGICAL
FAILURE OF PEOPLE LIVING WITH HIV/AIDS OVER 50 YEARS OF AGE

[Mauricio Fernando Favaleça](#)

[Márcio Cesar Reino Gaggini](#)

[Wilson Luis de Oliveira](#)

[Nilton Cesar Pezati Boer](#)

DOI: 10.35587/brj.ed.0001198

CAPÍTULO 14195

RECENT ADVANCES AND APPLICATIONS OF THE BIOPOLYMER LEVAN:
ANOVERVIEW

[Edmilson Clarindo de Siqueira](#)

DOI: 10.35587/brj.ed.0001199

SOBRE O ORGANIZADOR.....214

CAPÍTULO 01

ESTUDO DE POLIMORFISMOS NO GENE RECEPTOR DA VITAMINA D EM PACIENTES COM A DOENÇA DE ALZHEIMER

Higor Vinicius Alves do Nascimento

Graduando do Bacharelado em Ciências Biológicas, Departamento de Biologia da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Endereço: Rua Dom Manuel de Medeiros, S/N – Dois Irmãos. CEP: 52171-900, Recife/PE, Brasil

E-mail: higvin@gmail.com

André dos Santos Costa

Professor Doutor, Departamento de Educação Física da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife/PE, Brasil

E-mail: andre.santoscosta@ufpe.br

Maria de Mascena Diniz Maia

Professora Doutora, Departamento de Biologia da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Endereço: Rua Dom Manuel de Medeiros, S/N, Dois Irmãos, Recife/PE, Brasil. CEP: 52171-900

E-mail: maria.dmaia@ufrpe.br

Paulo Daywson Lopes da Silva

Mestrando, Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, 1235 - Cidade Universitária, Recife/PE, Brasil

E-mail: paulodaywson@gmail.com

Luiz Paulo de Souza Prazeres

Graduando em Medicina, Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió/AL, Brasil

E-mail: luiz.prazeres@famed.ufal.br

Paulo Roberto Eleutério de Souza

Professor Doutor, Departamento de Biologia da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE)

Endereço: R. Dom Manuel de Medeiros, S/N, Dois Irmãos, Recife-PE, Brasil. CEP: 52171-900

E-mail: paulo.eleuterio@ufrpe.br

RESUMO: A vitamina D é um neuroesteróide cuja função, está relacionada com a regulação celular, homeostase de íons, regulação de crescimento e efeito protetor contra injúrias. Sua deficiência pode estar associada a distúrbios neurológicos como a doença de Alzheimer. O efeito da Vitamina D é exercido pela interação com receptor da vitamina D, o VDR. A presença do gene VDR é considerada altamente expressiva, em especial no encéfalo, hipotálamo e substância nigra, indicando uma participação significativa no funcionamento do sistema nervoso. O gene VDR está localizado no cromossomo 12q13.11 e apresenta 14 exons. Polimorfismos nesse gene têm sido associados com alterações na sua função e podem influenciar seus efeitos. Os polimorfismos *Fok1* (rs2228570) e *Taq1* (rs731236) estão localizados em regiões

exônicas e o *Bsm1* (rs1544410) está localizado na região intrônica. Assim, o presente estudo teve como objetivo verificar a prevalência dos polimorfismos *Bsm1*, *Taq1* e *Fok1* no gene VDR em indivíduos com a doença de Alzheimer (DA) e indivíduos controles saudáveis (CS), numa população do estado de Pernambuco. Foram avaliados um total de 78 indivíduos, sendo 39 com a doença de Parkinson e 39 controles saudáveis atendidos no ambulatório do Hospital das Clínicas da UFPE e a caracterização dos genótipos foi realizada usando a técnica de PCR-RFLP. As frequências dos genótipos *Fok1* foram 48,9 % CC, 46,1 % CT, 5 % TT para o grupo com DA e 43,6 % CC, 53,9 % CT e 2,5 % TT para o grupo CS. Em relação aos genótipos *Bsm1*, foram observados 15,4 % AA, 53,9 % AG e 30,8 % GG para o grupo com DA e 10,3 % GG, 56,4 % AG e 33,3 % AA para o grupo CS. Por sua vez, as frequências dos genótipos *Taq1* para o grupo DA foram 51,3 % TC e 48,7 % CC enquanto que para o grupo CS foram 61,5 % TC e 38,5 % CC. Nenhuma diferença significativa foi encontrada quando realizadas análises estatísticas entre os grupos (DA x CS) [$p > 0,05$ para cada análise realizada]. Desta forma, podemos concluir que nenhum destes três polimorfismos no gene VDR parecem estar envolvidos com a susceptibilidade a DA na população estudada. Contudo, novos estudos, incluindo um número maior de pacientes, poderão elucidar nossos resultados observados.

PALAVRAS-CHAVE: VDR; Polimorfismos; Alzheimer; Vitamin D.

ABSTRACT: Vitamin D is a neurosteroid whose function is related to cell regulation, ion homeostasis, growth regulation and protective effect against injuries. Its deficiency may be associated with neurological disorders such as Alzheimer's disease. The effect of Vitamin D is exercised by the interaction with vitamin D receptor, the VDR. The presence of the VDR gene is considered highly expressive, especially in the encephalon, hypothalamus and nigra substance, indicating a significant participation in the functioning of the nervous system. The VDR gene is located on the chromosome 12q13.11 and presents 14 exons. Polymorphisms in this gene have been associated with changes in its function and may influence its effects. The polymorphisms *Fok1* (rs2228570) and *Taq1* (rs731236) are located in exonic regions and the *Bsm1* (rs1544410) is located in the intronic region. Thus, this study aimed to verify the prevalence of *Bsm1*, *Taq1* and *Fok1* polymorphisms in the VDR gene in individuals with Alzheimer's disease (AD) and healthy control individuals (CS), in a population of the state of Pernambuco. A total of 78 individuals were evaluated, 39 with Parkinson's disease and 39 healthy controls treated in the outpatient clinic of the Hospital das Clínicas of UFPE and the characterization of genotypes was performed using the PCR-RFLP technique. The frequencies of *Fok1* genotypes were 48.9 % CC, 46.1% CT, 5% TT for the AD group and 43.6 % CC, 53.9 % CT and 2.5% TT for the CS group. Regarding genotypes *Bsm1*, 15.4 % AA, 53.9 % AG and 30.8% GG were observed for the group with AD and 10.3 % GG, 56.4 % AG and 33.3 % AA for the CS group. In turn, the frequencies of the *Taq1* genotypes for the AD group were 51.3 % CT and 48.7% CC while for the CS group they were 61.5% CT and 38.5 % CC. No significant difference was found when statistical analyses were performed between the groups (AD x CS) [$p > 0.05$ for each analysis performed]. Thus, we can conclude that none of these three polymorphisms in the VDR gene seems to be involved with the susceptibility to AD in the studied population. However, new studies, including a larger number of patients, may elucidate our observed results.

KEYWORDS: VDR, polymorphisms, Alzheimer, Vitamin D.

1. INTRODUÇÃO

A doença de Alzheimer (DA) é uma enfermidade neurodegenerativa progressiva, incapacitante e que não possui cura, caracterizada pela perda da função sináptica, morte neuronal e atrofia em diferentes áreas cerebrais, levando ao déficit cognitivo, perda de memória, alterações no comportamento e apraxia, bem como perda neuronal e formação de placas de β -amiloide (LANE *et al.*, 2018; ALLONE *et al.*, 2018; KHORSHID, 2013; GEZEN-AK *et al.*, 2012). Estima-se que mais de 45 milhões de pessoas sejam afetadas pela demência no mundo (World Health Organization/WHO, 2019), e entre os casos diagnosticados, 60 a 80 % são devido à doença de Alzheimer, sendo reconhecida como um problema de saúde pública global (International, A.S.D, 2015; Takizawa *et al.*, 2015, PRINCE *et al.*, 2015; QIU *et al.*, 2009).

A etiologia da doença de Alzheimer não está completamente elucidada, mas é considerada como sendo multifatorial, incluindo fatores genéticos, ambientais, psicológicos e comportamentais (LAMB *et al.*, 2014; BEKRIS *et al.*, 2013; YU *et al.*, 2013). Além disso, sabe-se que agregados de placas de proteínas beta amiloide ($A\beta$) e da proteína hipofosforilada Tau, seguido pelo estresse oxidativo e inflamação, são considerados como logomarca da DA (WIMBLAD *et al.*, 2016; QUERFURTH *et al.*, 2010).

Estudos mostram que a deficiência da vitamina D pode estar associada com o desenvolvimento de diabetes, doenças autoimunes, câncer, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas (CEKIC *ET AL.*, 2009; HOLICK, 2007; GARCION *et al.*, 2002). A atividade da vitamina D depende de sua ligação ao receptor da vitamina D, o VDR, que codifica um fator de transcrição nuclear, e a formação do complexo entre a vitamina D ativa ($1,25\text{ OH di-hidroxi-vitamina D}$) e o seu receptor, e desta forma afeta a expressão de mais de 1000 genes (PAN *et al.*, 2009; MOHRI *et al.*, 2009). Segundo Gezen-Ak e colaboradores (2014), a proteína β -amiloide estaria associada à degradação da vitamina D bem como de seu receptor VDR, levando a “utilização ineficiente da vitamina D”, aumentando a susceptibilidade dos neurônios ao envelhecimento e neurodegeneração. Estas observações levam ao entendimento de que existe uma relação entre o receptor de vitamina D (VDR) e o risco do desenvolvimento da doença de Alzheimer (ŁACZMAŃSKI *et al.*, 2015).

O gene VDR está localizado no cromossomo 12q13.11 (MIYAMOTO *et al.*,

1997), contém duas regiões promotoras, seis exons não traduzíveis (exons 1a-1f) e oito exons codificantes (exons 2-9) (DEEB *et al.*, 2007; HAUSSLER *et al.*, 1998). Vários polimorfismos de um único nucleotídeo foram descritos para os genes VDR, mas poucos possuem efeitos fenotípicos na expressão gênica (MCGRATH *et al.*, 2010). O *Fok1* (rs2228570) está localizado na região codificante, no códon de início, gerando uma proteína encurtada com 3 aminoácidos; o *Taq1* (rs731236) localizado na região 3'-UTR, responsável pela estabilidade do mRNA, e o *BsmI* (rs1544410) localizado no íntron 8. Os polimorfismos nos genes *BsmI* e *TaqI* causam mutações silenciosas na proteína VDR, mas podem estar associados com diferenças na estabilidade e eficiência na tradução do mRNA (MORRISON *et al.*, 1994). Baseados nessas informações, a proposta do presente estudo foi verificar se existe associação dos polimorfismos destes genes com a susceptibilidade à doença de Alzheimer na população estudada.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 População de estudo

Para esse estudo foram selecionados 78 indivíduos. Destes, 39 diagnosticados com DA (29 mulheres, com idade $78 \pm 9,0$ anos; e 10 homens, com idade $73 \pm 7,0$ anos) atendidos no Laboratório Avançado de Educação Física e Saúde (LAEFES) UFPE no período de janeiro 2015 a dezembro de 2017, procedentes da região metropolitana de Recife-Pernambuco, Brasil. O grupo controle foi composto por 39 voluntários saudáveis (32 mulheres, com idade $74 \pm 8,0$ anos; e 07 homens, $75 \pm 6,0$ anos) vindos da mesma região dos pacientes com DA sendo selecionados de forma aleatória e declarante de não possuir nenhuma desordem cognitiva. O estudo caso-controle foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Pernambuco (CAAE: 41305015.2.0000.5208) com o parecer de nº 1.084.385.

Extração de DNA e genotipagem

O DNA foi extraído a partir de 300µl de sangue total periférico contendo EDTA utilizando o Wizard® Genomic DNA Purification kit (Promega) seguindo as instruções do fabricante. As genotipagens das regiões *FokI* (rs2228570), *TaqI* (rs731236) e *BsmI*

(rs1544410) do gene VDR foram realizadas usando a técnica de PCR-RFLP. Os primers utilizados para as regiões *Taq1* e *Fok1* do gene VDR, foram descritos por Mukhtar *et al.* (2017); e para a região *Bsm1*, como descrito por Hong *et al.* (2015), conforme ilustrados na tabela 1.

Tabela 1 – Primers usados para amplificar as regiões *Taq1*, *Bsm1* e *Fok1* do gene VDR.

Gene VDR	Primers sense	Primers antisense
<i>Taq1</i> (rs731236)	5'CAGAGCATGGACAGGGAGCAA3'	5'GCAACTCCTCATGGCTGAGGTCTC3'
<i>Bsm1</i> (rs1544410)	5'CAACCAAGACTACAAGTACCGCGT CAGTG3'	5'AACCAGCGGAAGAGGTCAAGGG3'
<i>Fok1</i> (rs2228570)	5'AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGG CTCT3'	5'ATGGAAACACCTTGCTTCTTCTTCTC CCTC3'

Condições da PCR

A PCR foi realizada em 30 ciclos, com desnaturação inicial a 94°C por 5 min, seguido de 40 ciclos de desnaturação a 94°C por 45 s, anelamento a 68°C (para *Fok1*), 65°C (para *Taq1*) e 62°C (para *Bsm1*) por 45 s, e extensão a 72°C por 30s, com uma extensão final a 72°C por 5 min.

2.2 Análises estatísticas

As frequências alélicas e genotípicas foram determinadas por contagem direta e comparadas usando o teste do Qui-Quadrado (χ^2). Os resultados foram considerados como estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. As diferenças entre os grupos das frequências alélicas e genotípicas, foram calculadas através do odds ratio (OR) com 95 % de intervalo de confiança (IC) através do programa estatístico BioEstat 5.0.

3. RESULTADOS

A distribuição das frequências genotípicas dos polimorfismos nas regiões *Fok1* (rs2228570), *Bsm1* (rs1544410) e *Taq1* (rs731236) entre indivíduos com a DA e

indivíduos controle saudáveis são mostrados na Tabela 1. Não houve diferença significativa entre as frequências dos polimorfismos analisados.

Tabela 1 – Análise univariada mostrando a correlação entre *Fok1* (rs2228570), *Bsm1* (rs1544410) e *Taq1*(rs731236) com o desenvolvimento da Doença de Alzheimer.

	Total	DA	Controle	X ² (P*)	OR (CI 95%)	P*
<i>Fok1</i> (rs2228570)	N=78 (%)	N=39 (%)	N=39 (%)			
CC	36 (46,1)	19(48,9)	17 (43,6)	0,67 (0,71)	1.00	
CT	39 (50)	18(46,1)	21 (53,9)		0.77 (0.31-1.90)	0.71
TT	3 (3,9)	2(5)	1 (2,5)		1.79 (0.15-21.54)	0.88
CC	36 (46,1)	19(48,9)	17 (43,6)	0,20 (0,65)	1.00	
CC+CT	42 (53,8)	20(51.3%)	22 (56.4%)		0.81 (0.33-1.98)	0.65
<i>Bsm1</i> (1544410)						
BB	10 (13)	6(15,4)	4 (10,3)	0,46 (0,79)	1.00	
Bb	43 (55)	21(53,9)	22 (56,4)		0.63 (0.15-2.57)	0.77
Bb	25 (32)	12(30,8)	13 (33,3)		0.61 (0.13-2.72)	0.78
BB	10 (13)	6(15,4)	4 (10,3)	0,45 (0,49)	1.00	
Bb + bb	68 (87)	33(84.6)	35 (89,7)		0.62 (0.16-2.42)	0.73
<i>Taq1</i> (rs731236)						
TT	0 (0)	0 (0)	0 (0)	NC		
TC	44 (56,4)	20 (51,3)	24 (61,5)		1.00	
CC	34 (43,6)	19 (48,7)	15 (38,5)		1.52 (0.61-3.73)	0.49

Abreviações: P*, valor P; X², Qui-Quadrado. NC = Não calculado.

4. DISCUSSÃO

O gene VDR é expresso no tecido cerebral e uma vez complexado com a 1,25-dihidroxi vitamina D, estimula a expressão do supressor da proteína precursora de amiloide (APP), diminuindo o número de placas amiloides, e podendo reduzir o risco da doença de Alzheimer (WANG *et al.*, 2012; EYLES *et al.*, 2005). A afinidade do VDR com a vitamina D pode ser diminuída pela presença de polimorfismos no gene VDR ou pela deficiência da Vitamina D (CAI *et al.*, 1993; BOUILLON *et al.*, 1998), que pode afetar mecanismos de detoxificação, homeostase de cálcio e expressão de neutrofinas. Isto pode levar ao envelhecimento e dano neuronal, neurodegeneração via outros fatores ambientais e genômicos (GEZEN-AK *et al.*, 2007).

Neste estudo, foram avaliadas as diferenças na distribuição genotípica dos

polimorfismos do gene VDR variáveis *TaqI*, *BsmI* e *FokI* em pacientes com DA e indivíduos controle saudáveis, porém, nenhuma relação significativa foi observada. Os resultados de associação envolvendo estes polimorfismos são bem inconsistentes na literatura. Luedecking-Zimmer *et al.* (2003) também não encontraram evidência de associação para o polimorfismo *FokI* (rs2228570) numa população Caucasiana. Por outro lado, Gezen-Ak *et al.* (2007), reportaram associação positiva o *TaqI* (rs731236) polimorfismos numa população Turca. Numa meta-análise conduzida por Łaczmański *et al.* (2015), não houve relação significativa para o polimorfismos *Taq1* em populações Turca e Iraniana (ESFEHANI *et al.*, 2011; KHORRAM KHORSHID *et al.*, 2013; GEZEN-AK *et al.*, 2007), sugerindo estar associada a uma maior exposição ao sol e sua relação com o nível da concentração de vitamina D. Contudo, em populações caracterizadas pela baixa exposição solar, como a população Britânica e Polonesa, a atividade da vitamina D sobre seu receptor seria dependente do nível de expressão do gene VDR, mostrando que fatores ambientais associados à presença de polimorfismos no VDR podem estar interferindo na susceptibilidade a DA. Este é o primeiro estudo que fez uma correlação entre a presença de três polimorfismos *FokI* (rs2228570), *Bms1* (rs1544410) e *TaqI* (rs731236) no gene VDR e a ocorrência de DA numa população brasileira.

5. CONCLUSÃO

Nossos dados mostram que os polimorfismos nas regiões *FokI*, *BsmI* e *Taq1* no gene VDR não estão associados com DA na população estudada. Porém, ressaltamos a necessidade de futuras investigações com um número maior de pacientes para uma melhor compreensão dos resultados observados.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos aos pacientes e seus familiares, cujos a colaboração e a compreensão tornaram este trabalho possível.

REFERÊNCIAS

- ALLONE, C. *et al.* Cognitive impairment in Parkinson's disease, Alzheimer's dementia, and vascular dementia: the role of the clock-drawing test. *Psychogeriatrics*, v.18, n. 2 p. 123-131, mar. 2018.
- BOUILLON, R. *et al.* Vitamin D metabolism and action. *Osteoporos. Int.*, v. 8, p. 13-19. 1998.
- CAI, Q. *et al.* Vitamin D and adaptation to dietary calcium and phosphate deficiencies increase intestinal plasma membrane calcium pump gene expression. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, v. 90, p. 1345-1349, 1993.
- CEKIC, M.; SAYEED, I.; STEIN, D. G. Combination treatment with progesterone and vitamin D hormone maybe more effective than monotherapy for nervous system injury and disease. *Front. Neuroendocrinol.* v. 30, p. 158–172, 2009.
- DEEB, K. K.; TRUMP, D. L.; JOHNSON, C. S. Vitamin D signalling pathways in cancer: potential for anticancer therapeutics. *Nat Rev Cancer*, v. 7, p. 684-700, 2007.
- ESFEHANI, N. T.; RAHGOZAR, M.; BIGLARIAN, A. Identification of genetic polymorphism interactions in sporadic Alzheimer's disease using logic regression. *Iran. Rehabil. J.*, v. 9, p. 45–50, 2011.
- EYLES, D. W. *et al.* Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha- hydroxylase in human brain. *J. Chem. Neuroanat.*, v. 29, p. 21-30, 2005.
- GARCION, E. *et al.* New clues about vitamin D functions in the nervous system. *Trends Endocrinol. Metab.* v.13, p. 100–105, 2002.
- GEZEN-AK, D. *et al.* Vitamin D receptor gene haplotype is associated with late-onset Alzheimer's disease. *The Tohoku journal of experimental medicine*, v. 228, n.3, p. 189–196, 2012.
- GEZEN-AK, D. *et al.* Association between vitamin D receptor gene polymorphism and Alzheimer's disease. *Tohoku J. Exp. Med.*, v. 212, n. 3, p. 275-282, 2007.
- GEZEN-AK, D.; YILMAZER, S.; DURSUN, E. Why vitamin D in Alzheimer's disease? The hypothesis. *J. Alzheimers Dis.*, v. 40, n. 2, p. 257–269, 2014.
- HAUSSLER, M. R. *et al.* The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J. Bone Miner. Res.*, v. 13: p. 325-349, 1998.
- HOLICK, M. F. Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* v. 357, p. 266–281, 2007.
- HONG, Y. J. *et al.* Association between *Bsm1* Polymorphism in Vitamin D Receptor Gene and Diabetic Retinopathy of Type 2 Diabetes in Korean Population. *Endocrinol Metab, Seoul*, v. 30, n. 4, p. 469–474, dez. 2015.
- KHORSHID, H. R. K. *et al.* Vitamin D Receptor (VDR) Polymorphisms and Late-

Onset *alzheimer's* Disease: An Association Study. Iranian J Publ Health, v. 42, n. 11, p.1253-1258, 2013.

ŁACZMAŃSKI, Ł. *et al.* Vitamin D receptor gene polymorphisms in Alzheimer's disease patients. Exp. Gerontol. v. 69, p. 142-147, 2015.

LAMB, B. *et al.* The role of *trem2* expression on myeloid cells in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement. v. 10, n. 4, p. 876–877, 2014.

LANE, C. A.; HARDY, J.; SCHOTT, J. M. Alzheimer's disease. Eur. J. Neurol. v. 25 n. 1, p. 59-70, jan. 2018.

LUEDECKING-ZIMMER, E. *et al.* Association of the 3'UTR transcription factor LBP-1c/CP2/LSF polymorphism with late-onset *alzheimer's* disease. Am. J. Med. Gene. Part B, v. 117, p. 114-117, 2003.

MCGRATH, J. J. *et al.* A systematic review of the association between common single nucleotide polymorphisms and 25 hydroxyvitamin D concentrations. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. v. 121 n. 1–2, p. 471–477, Jul. 2010.

MIYAMOTO, T. Epidemiology of pollution-induced airway disease in Japan. Allergy. v. 52, n. 38 (Suppl) p. 35-36, 1997.

MOHRI, T. *et al.* MicroRNA regulates human vitamin D receptor. Int. J. Cancer., v. 125, p. 1328–1333, 2009.

MORRISON, N. A. *et al.* Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. Nature, v. 367 p. 284– 287, 1994.

MUKHTAR, M. *et al.* Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms Influence T1D Susceptibility among Pakistanis. International Journal of Genomics, v. 2017, 2017.

PAN, Y. Z.; GAO, W.; YU, A. M. MicroRNAs regulate CYP3A4 expression via direct and indirect targeting. Drug Metab. Dispos. v. 37, n. 10, p. 2112–2117, 2009.

PRINCE, M. *et al.* World Alzheimer Report 2015: The global impact of dementia: an analysis of pervallence, incidence, cost and trends. Alzheimer Disease International. London, 2015.

PRINCE, M. *et al.* The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. Alzheimers Dement, v. 9, p. 63–75, 2013.

QIU, C.; KIVIPELTO, M.; VON STRAUSS, E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. Dialogues Clin. Neurosci., v. 11, p. 111–128. 2009.

QUERFURTH, H. W.; LAFERLA, F. M. Alzheimer's disease. N. Engl. J. Med., v. 362, p. 329–344, 2010.

TAKIZAWA, C. *et al.* Epidemiological and economic burden of Alzheimer's disease:

a systematic literature review of data across Europe and the United States of America. J. Alzheimers Dis. v. 43, p.1271–1284, 2015.

WANG, L. *et al.* Vitamin D receptor and Alzheimer's disease: a genetic and functional study. Neurobiology of aging, v.33, n. 8, p. 1844.e1–1844.e18449, 2012.

WINBLAD, B. *et al.* Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. Lancet Neurol., v. 15, p. 455–532, 2016.

YU, C. E. *et al.* Epigenetic signature and enhancer activity of the human APOE gene. Hum. Mol. Genet., v. 22, n. 24, p. 5036-5047, 2013.

CAPÍTULO 02

ESTIMATED GLOMERULAR FILTRATION RATE (EGFR) IN ELDERLY: A COMPARISON BETWEEN THE CKD-EPICREATININE AND BISCREATININE EQUATIONS

Victoria Mezzadri de Carvalho

Graduanda em Farmácia pela Universidade Estadual de Ponta Grossa

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Endereço: Av. General Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, Ponta Grossa/PR, Brasil

CEP: 84030-900

E-mail: vmzzcarvalho@gmail.com

Alceu de Oliveira Toledo Junior

Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Estadual de Ponta Grossa

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Endereço: Av. General Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, Ponta Grossa/PR, Brasil

CEP: 84030-900

E-mail: alceutoledo@hotmail.com

Ana Cristina Oltramari Toledo

Mestre em Botânica pela Universidade Federal do Paraná

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Endereço: Av. General Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, Ponta Grossa/PR, Brasil

CEP: 84030-900

E-mail: acotoledo@hotmail.com

Margarete Aparecida Salina Maciel

Doutora em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual Paulista

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Endereço: Av. General Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, Ponta Grossa/PR, Brasil

CEP: 84030-900

E-mail: mmaciel2020@gmail.com

Josiane de Fátima Padilha de Paula

Doutora em Química pela Universidade Federal do Paraná.

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Endereço: Av. General Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, Ponta Grossa/PR, Brasil

CEP: 84030-900

E-mail: jopadilha@terra.com.br

Danielle Cristyane Kalva Borato

Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual de Ponta Grossa

Instituição: Universidade Estadual de Ponta Grossa

Endereço: Av. General Carlos Cavalcanti, 4748, Uvaranas, Ponta Grossa/PR, Brasil

CEP: 84030-900

E-mail: dckalva@hotmail.com

ABSTRACT: Background: Aging is a risk factor for the development of chronic kidney disease (CKD). The estimation of the glomerular filtration rate (eGFR) is the most used method to assess renal function, influencing individualized therapeutic adjustment of

medications eliminated by the kidneys. Objective: To compare the results obtained using two creatinine-based equations applied in older people: CKD-EPICreatinine and BISCreatinine; as well as evaluate the impact of these equations in the classification of the elderly in different stages of CKD. Materials and methods: An observational study was carried out in a long-term care facility, including subjects aged 70 years or older. Renal function was assessed by two equations: CKD-EPICreatinine and BISCreatinine. Statistical analysis included Kolmogorov-Smirnov, Wilcoxon, Spearman, and Bland-Altman tests. Staging of the level of renal function was performed according to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes guidelines. Results: 73 patients with a mean age of 79.2 ± 6.1 years were evaluated. There was a significant decrease ($p < 0.001$) in the eGFR obtained by the BISCreatinine equation in relation to CKD-EPICreatinine. Both equations showed strong correlation ($r = 0.96$, $p < 0.001$). The concordance analysis it was observed a bias of -13.6% (-33.5 to 6.3). From the mild-moderate reduction in renal function (3a stage), there was an increase in the number of elderly people classified in more advanced stages when assessed by BISCreatinine. Conclusion: BISCreatinine has been shown to underestimate the eGFR results, not showing full agreement from a clinical point of view for stratification of renal function with CKD-EPICreatinine in eGFR greater than $59 \text{ ml/min} \times 1.73 \text{ m}^2$.

KEYWORDS: Glomerular filtration rate; Elderly; Aging; Renal function.

RESUMO: Introdução: O envelhecimento é um fator de risco para o desenvolvimento da doença renal crônica (DRC). A estimativa da taxa de filtração glomerular (TFGe) é o método mais utilizado para avaliação da função renal, impactando no ajuste terapêutico individualizado de fármacos excretados via renal. Objetivo: Comparar os resultados da TFGe utilizando duas equações aplicadas na população idosa: CKD-EPI-Creatinina e BIS-Creatinina; assim como, avaliar o impacto dessas equações na classificação dos idosos nos diferentes estágios da DRC. Material e métodos: Foi realizado em estudo observacional em uma instituição de longa permanência para idosos, incluindo indivíduos com idade >70 anos. A função renal foi avaliada por meio de duas equações: CKD-EPI-Creatinina e BIS-Creatinina. A análise estatística foi realizada pelos testes de Kolmogorov-Smirnov, Wilcoxon, Spearman e Bland-Altman. O estadiamento de acordo com os níveis de função renal foi realizado segundo as diretrizes da Kidney Disease: Improving Global Outcomes. Resultados: Foram avaliados 73 idosos com idade média de 79.2 ± 6.1 anos. Houve diminuição significativa ($p < 0.001$) da TFGe obtida pela equação a BIS-Creatinina em relação a CKD-EPI-Creatinina. As duas equações apresentaram forte correlação ($r = 0.96$, $p < 0.001$). Na análise da concordância, observou-se viés de -13.6 % (-33.5 para 6.3). A partir da redução discreta-moderada da função renal (Estágio 3a) houve aumento do número de idosos classificados nos estágios mais avançados quando avaliados pela BIS-Creatinina. Conclusão: BIS-Creatinina demonstrou subestimar os resultados da TFGe, não exibindo concordância plena do ponto de vista clínico, para estratificação da função renal com a CKD-EPI-Creatinina, na TFGe maior que $59 \text{ ml/min} \times 1.73 \text{ m}^2$.

PALAVRAS-CHAVE: Taxa de filtração glomerular; Idosos; Envelhecimento; Função renal.

1. INTRODUCTION

Aging, or senescence, is a natural and progressive biological process that implies changes in many organism systems (DENIC, GLASSOCK, & RULE, 2016). This process is a risk factor to the development of chronic kidney disease (CKD), considering that renal structure and function may be affected by senescence (ABDULKADER, BURDMANN, LEBRÃO, DUARTE, & ZANETTA, 2017).

CKD is characterized by functional abnormalities present for more than 3 months with significant clinical implications (KDIGO, 2013). Among them there is a reduction in the capacity of proximal and/or distal tubular filtration and secretion, resulting in a significant decrease in renal filtration, mainly in the elderly (Garasto et al., 2014), becoming necessary an individualized therapeutic adjustment of medications excreted by the kidneys (DENIC *et al.*, 2016).

The most reliable determination to assess renal function is the glomerular filtration rate (GFR), defined as the renal ability to purify a substance from the blood, expressed in milliliters per minute (GOUNDEN, BHATT, & JIALAL, 2020). The gold standard for measuring GFR is the inulin renal clearance, nonetheless is an invasive procedure, which demands individual care and has a high cost, making it impractical (RAMAN, MIDDLETON, KALRA, & GREEN, 2017).

In the laboratory practice, the biomarker used most frequently in the clinical assessment of renal system is the determination of serum creatinine (PORRINI *et al.*, 2019), and its use for the assessment of renal function is due to the low cost, laboratory availability, being frequently included in laboratory exam profiles (MILLER & JONES, 2018). Creatinine is a product of the breakdown muscle creatinine phosphate, in other words, its production is dependent on muscle mass, which explains the variations related to factors like age, gender, race, and protein intake (SCHAEFFNER *et al.*, 2012; VAN POTTELBERGH *et al.*, 2014). Thus, serum creatinine alone is an inconsistent indicator of renal function, being preferable its use associated with equations that estimate GFR (eGFR), including variables like age and gender (BASTOS & KIRSZTAJN, 2011; LIBÓRIO *et al.*, 2012), making this method frequently used in elderly (OSCANOA, AMADO, ROMERO-ORTUNO, & HIDALGO, 2018).

The CKD evaluation and management guideline, the “Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)”, classify individuals in five stages based on eGFR: normal > 90 mL/min x 1,73m² (stage 1), mildly decrease 89 - 60 ml/min x

1,73m² (stage 2), mild to moderate decrease 59 – 45 mL/min x 1,73m² (stage 3a), moderate to severe decrease 44 - 30 mL/min x 1,73m² (stage 3b), severe decrease 29 – 15 mL/min x 1,73m² (stage 4), kidney failure < 15 mL/min x 1,73m² (stage 5) (KDIGO, 2013). The most popular formula to eGFR in clinical practice include Cockcroft Gault (CG), Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), and CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), but its use in specific populations may be restrictive, mainly due to loss of accuracy in their results (GARASTO *et al.*, 2014; Libório *et al.*, 2012; VINODH KUMAR & MOHAN, 2017).

While CG does not take into account the factors that affect creatinine metabolism and secretion, the study population of MDRD did not include any individual over 70 years (RAMAN *et al.*, 2017). Yet, the CKD-EPI equation is considered the most precise in the temporal classification of CKD, mainly in subjects with eGFR close to reference and/or borderline values (GAITONDE, COOK, & RIVERA, 2017).

Besides that, KDIGO recommends the use of CKD-EPI to estimate GFR, unless there is evidence that another equation performs better (Miller & Jones, 2018). For example, the BIS Creatinine equation, developed by the Berlin Initiative Study (BIS), that demonstrates great symmetry in their results in older people (SCHAEFFNER *et al.*, 2012).

Although there is evidence available in the literature that supports the use of BIS Creatinine equation in subjects 70 years or older, CKD-EPI Creatinine also remains a recommended equation for the elderly (CORSONELLO *et al.*, 2018). Therefore, it becomes important to interpret the possible differences between these equations in the elderly population, especially concerning the assessment of renal function and its time-dependent classification, because of possible CKD. Thus, the objective of this study was to compare the results obtained by the BIS Creatinine and CKD-EPI Creatinine equations; as well as evaluate the impact of these equations on the classification of the elderly at different stages of CKD.

2. MATERIALS AND METHODS

An observational study was carried out, with subjects residing in a long-term care facility (LTCF), in the city of Ponta Grossa – Paraná, Brazil, between March 2018 and March 2019.

The authorization term was provided by the legal responsible of the elderly

residents in the LTCF. This study was approved by the Ethics Committee of the State University of Ponta Grossa, opinion n. 2.745.328. This research was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki.

Only individuals over 70 years old who had a medical request for serum creatinine were selected for the study. Personal information (age, sex, and race) of the research participants were obtained from medical records provided by the LTCF.

Venous blood puncture was performed according to the protocol, by an enabled pharmacist; the samples were processed in the University Laboratory of Clinical Analysis of the State University of Ponta Grossa (LUAC – UEPG). Serum creatinine concentrations were obtained by the kinetic-colorimetric method in the automated device CT 300i (Wiener Lab. Group®). If the serum creatinine values were obtained by the conventional method, the results were standardized according to the reference method, considered the gold standard for determining creatinine and traceable to the ID-MS (*Isotope Dilution Mass Spectrometry*), by the following equation: [ID-MS_Creatinine (mg/dL) = (conventional_Creatinine – 0.067)/1.065].

Renal function was assessed by eGFR, obtained by two equations:

- The *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* group developed the CKD-EPICreatinine equation (Levey et al., 2009):

Female			Male	
Race	Creatinine (Cr)	Formula	Creatinine	Formula
Black	≤ 0.7	$GFR = 166 * (Cr/0.7)^{-0.329} * 0.993^{age}$	≤ 0.9	$GFR = 163 * (Cr/0.9)^{-0.411} * 0.993^{age}$
Black	> 0.7	$GFR = 166 * (Cr/0.7)^{-1.209} * 0.993^{age}$	> 0.9	$GFR = 163 * (Cr/0.9)^{-1.209} * 0.993^{age}$
White or other	≤ 0.7	$GFR = 144 * (Cr/0.7)^{-0.329} * 0.993^{age}$	≤ 0.9	$GFR = 141 * (Cr/0.9)^{-0.411} * 0.993^{age}$
White or other	> 0.7	$GFR = 144 * (Cr/0.7)^{-1.209} * 0.993^{age}$	> 0.9	$GFR = 141 * (Cr/0.9)^{-1.209} * 0.993^{age}$

- The Berlin Initiative Study group developed the BIS_{Creatinine} ["BIS-1"= $3736 * Creatinine^{-0.87} * Age^{-0.95}$], and for female participants, the eGFR must be multiplied by 0.82 (SCHAEFFNER *et al.*, 2012).

Subsequently, the eGFR results for the two equations were evaluated by reference values and staging for adults, according to KDIGO: normal > 90 mL/min x 1,73m² (stage 1), mild decrease 89 - 60 mL/min x 1,73m² (stage 2), mild to moderate decrease 59 – 45 mL/min x 1,73m² (stage 3a), moderate to severe decrease 44 - 30 mL/min x 1,73m² (stage 3b), severe decrease 29 – 15 mL/min x 1,73m² (stage 4),

kidney failure $< 15 \text{ mL/min} \times 1,73\text{m}^2$ (stage 5) (KDIGO, 2013).

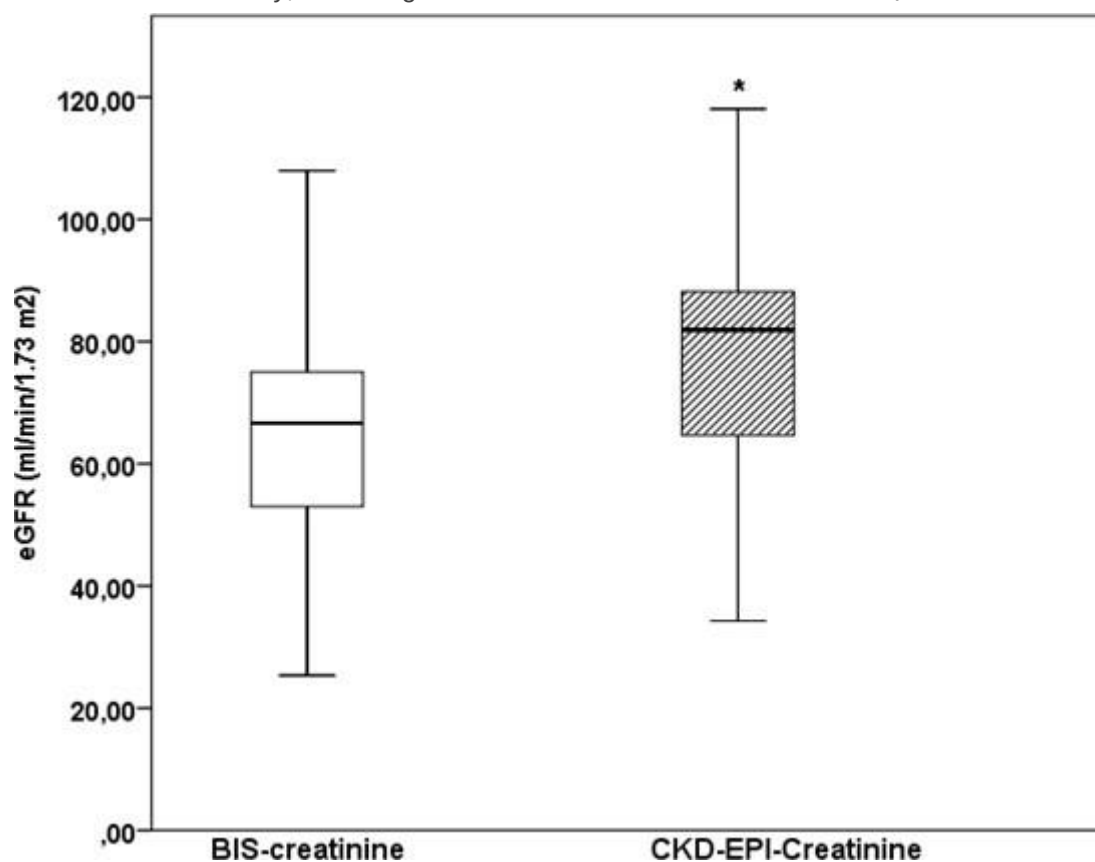
2.1 Statistical analysis

Normality was assessed by the *Kolmogorov-Smirnov* test. If normality was confirmed, data were shown as mean and standard deviation ($\text{mean} \pm \text{SD}$), as for age variable. Nonetheless, when normality is not confirmed, as for variable eGFR, data were shown as median and interquartile range. The comparison between the results of eGFR, obtained by BISCreatinine and CKD-EPICreatinine equation, was performed by the Wilcoxon test. The correlation between the two equations was analyzed using Spearman's correlation coefficient. The Bland-Altman plots were used to detect bias between the two equations, showing the difference (in percentage) of the values in the axis $[(\text{CKD-EPICreatinine} - \text{BISCreatinine})/\text{mean} \text{ \%}]$ versus the average of the two measurements, with analysis of the limits of agreement. The distributions of the CKD stages based on the two eGFR equations, according to the KDIGO classification, were presented in number and percentage. Data were analyzed by the MedCalc® program, version 19.0.3 (MedCalc Software, Ostend, Belgium), and the significance level was pre-fixed in $p < 0.05$.

3. RESULTS

A total of 73 subjects with a mean age of 79.2 ± 6.1 years were evaluated, 44 (60.3 %) of whom were female and 29 (39.7 %) of whom were male. In the evaluation of eGFR, the BISCreatinine equation presented median values of 66.6 (52.8 – 75.1) $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$; where as CKD-EPICreatinine evidenced values of 81.9 (64.0 – 88.5) $\text{mL/min}/1.73 \text{ m}^2$, showing a significant difference between the results ($p < 0.001$) (Figure 1).

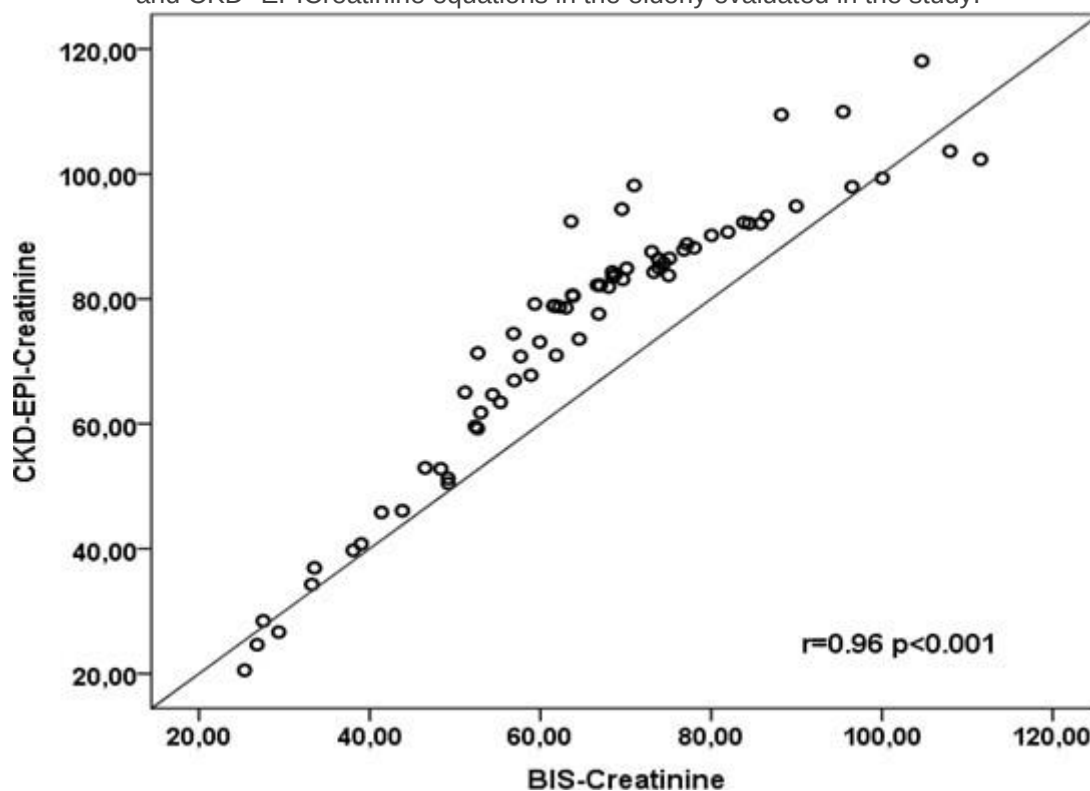
Figure 1 – Median and interquartile range of the estimated glomerular filtration rate (eGFR) of the elderly, according to the BIS_{Creatinine} and CKD-EPI_{Creatinine} equations.



*Statistical difference between the two equations ($p < 0.05$).
 CDK-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology. BIS, Berlin Initiative Study.

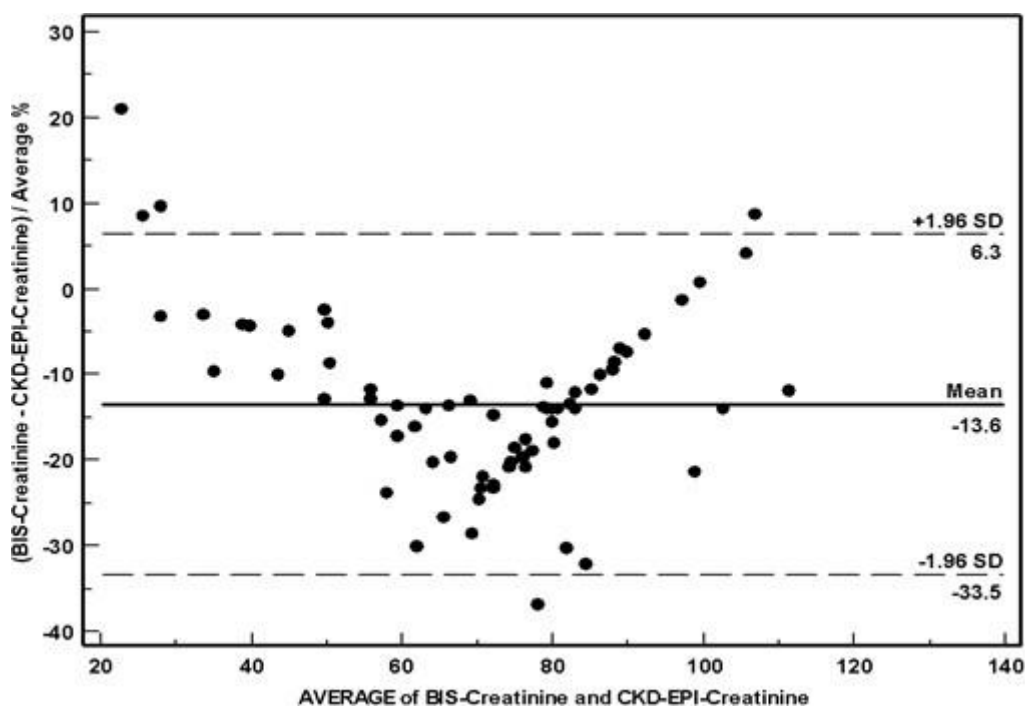
Furthermore, correlation and concordance between the BIS_{Creatinine} and CKD-EPI_{Creatinine} equations in the elderly population were evaluated. Both equations showed strong correlation ($r=0.96, p < 0.001$) (Figure 2). However, the concordance analysis showed a mean difference between the two equations of -13.6 % (-33.5 to 6.3), and the values can be underestimated by up to 33.5 % or overestimated by up to 6.3 %, with a variation of approximately 19.9 % (Figure 3).

Figure 2 - Spearman's correlation to the values of glomerular filtration rate (eGFR) by BISCreatinine and CKD- EPICreatinine equations in the elderly evaluated in the study.



CDK-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology. BIS, Berlim Initiative Study.

Figure 3 – Concordance analysis between the CKD-EPI_{Creatinine} and BIS_{Creatinine} equations. Bland-Altman plots (upper and lower dotted lines represents the concordance level (mean $\pm$ 1.96 DP); continuous line represents the mean difference between the two equations evaluated in the study).



CDK-EPI, Chronic Kidney Disease Epidemiology. BIS, Berlim Initiative Study.

The staging of CKD based on eGFR equations, according to the KDIGO

classification, are shown in Table 1. As the BIS_{Creatinine} equation demonstrated an underestimation of the results, the modification of the classification of stages in relation to the results of CKD-EPI_{Creatinine} is shown in Table 2. It was observed that from the mild to moderate decrease in renal function (stage 3a) there was a change in the diagnosis when the eGFR was calculated using BIS_{Creatinine}, thus highlighting the increase in elderly people classified with more advanced stages, than when evaluated by CKD-EPI (Table 2).

Table 1 – Classification of chronic kidney disease by the eGFR according to the equations evaluated in the study.

Renal function KDIGO	CKD-EPI Creatinine (n=73) n (%)	BIS Creatinine (n=73) n (%)
Normal > 90 mL/min x 1,73m ² (Stage 1)	17 (23.3)	7 (9.6)
Mildly decreased 89 – 60 ml/min x 1,73m ² (Stage 2)	41 (56.1)	40 (54.8)
Mildly to moderately decreased 59 – 45 ml/min x 1,73m ² (Stage 3a)	7 (9.6)	16 (21.9)
Moderately to severely decreased 44 – 30 mL/min x 1,73m ² (Stage 3b)	4 (5.5)	6 (8.2)
Severely decreased 29 – 15 mL/min x 1,73m ² (Stage 4)	4 (5.5)	4 (5.5)
Kidney failure < 15 mL/min x 1,73m ² (Stage 5)	0 (0)	0 (0)
TFGe, taxa de filtração glomerular estimada KDIGO, <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> BIS, <i>Berlin Initiative Study</i> CDK-EPI, <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology</i>		

Table 2 – Distribution of the number of elderly people according to the stages of chronic kidney disease classified by the eGFR using BIS_{Creatinine} in relation to CKD-EPI_{Creatinine}

CKD-EPI _{Creatinine} Kidney Function (KDIGO)							
	Stage 1	Stage 2	Stage 3a	Stage 3b	Stage 4	Stage 5	Total
BIS _{Creatinine}							
Stage 1	7	<i>10</i>	0	0	0	0	17
Stage 2	0	30	<i>11</i>	0	0	0	41
Stage 3a	0	0	5	2	0	0	7
Stage 3b	0	0	0	4	0	0	4
Stage 4	0	0	0	0	4	0	4
Stage 5	0	0	0	0	0	0	0
Total	7	40	16	6	4	0	73
The numbers in bold indicates the elderly who have not changed their stage evaluated by the two equations. The numbers in italics indicate the elderly who changed stages due to the BIS _{Creatinine} in relation to the CKD-EPI _{Creatinine} . KDIGO, <i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i> BIS, <i>Berlin Initiative Study</i> CDK-EPI, <i>Chronic Kidney Disease Epidemiology</i>							

4. DISCUSSION

eGFR based on serum creatinine level is a fast and low-cost determination to assess kidney function, being important in the therapeutic management of drugs excreted by the kidneys, mainly in the elderly, in view of the possible toxicity caused by the accumulation of these drugs or their active metabolites (HOULIND *et al.*, 2018).

The results of this study demonstrated significantly decreased values of eGFR when obtained by the BISCreatinine equation in relation to the CKD-EPICreatinine. Despite having a strong correlation ($r=0.96$), the high bias (- 13.6 %) may demonstrate disagreement from the point of view of the patient's clinical evaluation in the face of the two equations, as demonstrated in the results of stratification of kidney function. Thus, the results obtained by BISCreatinine may be underestimated in relation to CKD-EPICreatinine, corroborating the information obtained so far (BUSTOS-GUADAÑO *et al.*, 2017; HOULIND *et al.*, 2018).

It is observed that there are differences between the two equations and that these result in different stratifications according to the kidney function. Of the 17 individuals classified in stage 1 using CKD-EPICreatinine, 10 were reclassified in stage 2 when evaluated by BISCreatinine; of the 41 classified in stage 2, 11 were reclassified in stage 3a; of the 7 individuals classified in stage 3a, 4 were reclassified in stage 3b. Bustos-Guadaños *et al.* (2017) report that the estimate based on BISCreatinine results in a greater number of individuals with severe CKD according to KDIGO, as it allocates more patients in stages 3b and 4. The present study showed that the classification change does exist, but real located more subjects in stages 2 and 3a. This divergence may be explained by the age difference of the studied populations, considering that Bustos-Guadaños *et al.* (2017) worked with an older population (85-98 years old) and that the kidney function tends to reduce with age advance (DENIC *et al.*, 2016).

Should be highlighted that BISCreatinine is an equation validated to estimate the GFR in the elderly, especially in cases of normal or mild to moderately decreased kidney function, decreasing the wrong classification of subjects with GFR greater than or less than 60 mL/min/1.73m² (SCHAEFFNER *et al.*, 2012). Nevertheless, the results of this study raise the hypothesis that BIS-Creatinine may identify the elderly with decreased kidney function earlier when compared to CKD-EPICreatinine.

Corsonello *et al.* (2018) claim that although the CKD-EPICreatinine equation is

considered a reference to assess kidney function, it may produce unsatisfactory results in the elderly population (CORSONELLO *et al.*, 2018). Koppe *et al.* (2013) report that CKD-EPICreatinine was purposely developed in a population with better kidney function, that intentionally included healthy individuals, which explains the better performance in greater values of eGFR (Koppe, Klich, Dubourg, Ecochard, & Hadj-Aissa, 2013). They also affirm that BISCreatinine tends to be the most reliable way to estimate the GFR in the elderly due to the consistency of the research design that developed it, which include creatinine dosage by the enzymatic method traceable to the ID-MS (*Isotope Dilution Mass Spectrometry*) and its comparison with the gold standard for determining GFR, in a wide population with a mean age of 78.5 years and mild to moderate decrease in kidney function, showing greater concordance and correlation with the inulin clearance, mainly in subjects with eGFR greater than 30 mL/min/1,71 m² (KOPPE *et al.*, 2013).

Oscanoa *et al.* (2018) performed a systematic review, with 1295 studies, demonstrating to estimate of GFR in the elderly, the BISCreatinine equation seems to be more precise than CKD-EPICreatinine, mainly in individuals older than 70 years. The BISCreatinine precision may be greater than CKD-EPICreatinine, especially in the elderly with GFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² (OSCANOA *et al.*, 2018). It should be noted that the results of the present study demonstrated changes in the distribution of the number of elderly people according to the stages of CKD assessed by BISCreatinine in relation to CKD-EPICreatinine in subjects with eGFR greater than 59 mL/min x 1,73 m².

Selistre *et al.* (2019) mention that each equation has better performance in the population in which the study was developed. They also report that, although the study population in CKD-EPI- Creatinine is quite heterogeneous in terms of age group and that only 13 % of the individuals studied were 60 years or older, the study showed satisfactory performance of this equation in elderly patients with different levels of GFR (SELISTRE *et al.*, 2019).

This present study has some limitations, a gold standard was not used to measure GFR and the sample was composed exclusively of institutionalized elderly.

5. CONCLUSION

Based on the results obtained by the present study, it is evident that eGFR by BISCreatinine, in patients over 70 years of age, underestimates the results and does not show full correlation, from the clinical point of view to the stratification of kidney function with CKD-EPICreatinine, recommended by KDIGO, in eGFR greater than 59 ml/min x 1,73m².

The choice of the method used to evaluate eGFR in the elderly has a great impact in the clinical practice, especially in the use of drugs that undergo excretion and/or clearance by the kidneys or have a possible toxicity effect, considering that the same subject may be classified at different stages of kidney function according to the equation used. Thus, the results of the present study demonstrate the need to establish specific guidelines for the elderly population.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors are grateful to the Asilo São Vicente de Paulo (Long-Term Care Facility - LTCF) and to LUAC – University Laboratory of Clinical Analysis of the State University of Ponta Grossa (UEPG), for allowing this study to be carried out.

REFERÊNCIAS

- Abdulkader, R. C. R. M., Burdmann, E. A., Lebrão, M. L., Duarte, Y. A. O., & Zanetta, D. M. T. (2017). Aging and decreased glomerular filtration rate: An elderly population-based study. *PLoS ONE*, 12(12), 1–12. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189935>
- Bastos, M. G., & Kirsztajn, G. M. (2011). Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. *Jornal Brasileiro de Nefrologia : Org??O Oficial de Sociedades Brasileira e Latino- Americana de Nefrologia*, 33(1), 93–108. <https://doi.org/10.1590/S0101-28002011000100013>
- Bustos-Guadagno, F., Martín-Calderón, J. L., Criado-Álvarez, J. J., Muñoz-Jara, R., Cantalejo - Gutiérrez, A., & Mena-Moreno, M. C. (2017). Glomerular filtration rate estimation in people older than 85: Comparison between CKD-EPI, MDRD-IDMS and BIS1 equations. *Nefrologia*, 37(2), 172– 180. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2017.04.011>
- Corsonello, A., Roller-Wirnsberger, R., Di Rosa, M., Fabbietti, P., Wirnsberger, G., Kostka, T., ... Lattanzio, F. (2018). Estimated glomerular filtration rate and functional status among older people: A systematic review. *European Journal of Internal Medicine*, 56(May), 39–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.05.030>
- Denic, A., Glasscock, R. J., & Rule, A. D. (2016). Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 23(1), 19–28. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2015.08.004>
- Gaitonde, D. Y., Cook, D. L., & Rivera, I. M. (2017). Chronic Kidney Disease: Detection and Evaluation. *American Family Physician*, 96(12), 776–783.
- Garasto, S., Fusco, S., Corica, F., Rosignuolo, M., Marino, A., Montesanto, A., ... Lattanzio, F. (2014). Estimating glomerular filtration rate in older people. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/916542>
- Gounden, V., Bhatt, H., & Jialal, I. (2020). Renal Function Tests. In *StatPearls*. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29939598>
- Houliand, M. B., Petersen, K. K., Palm, H., Jørgensen, L. M., Aakjær, M., Christrup, L. L., ... Trelldal, C. (2018). Creatinine-based renal function estimates and dosage of postoperative pain management for elderly acute hip fracture patients. *Pharmaceuticals*, 11(3), 88. <https://doi.org/10.3390/ph11030088>
- KDIGO. (2013). “KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease.” *Kidney International*, Vol. 3, pp. 1–150. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.243>
- Koppe, L., Klich, A., Dubourg, L., Ecochard, R., & Hadj-Aissa, A. (2013). Performance of creatinine-based equations compared in older patients. *Journal of Nephrology*, 26(4), 716–723. <https://doi.org/10.5301/jn.5000297>
- Levey, A. S., Stevens, L. A., Schmid, C. H., Zhang, Y. L., Castro, A. F. 3rd, Feldman,

H. I., ... Coresh, J. (2009). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Annals of Internal Medicine*, 150(9), 604–612. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006>

Libório, A., Uchoa, R., Neto, J., Valdivia, J., Daher, E. D. F., & Mejia, J. (2012). Assessing glomerular filtration rate in patients with severe heart failure: comparison between creatinine-based formulas. *Sao Paulo Medical Journal*, 130(5), 289–293. <https://doi.org/10.1590/s1516-31802012000500004>

Miller, W. G., & Jones, G. R. D. (2018, January 1). Estimated Glomerular Filtration Rate; Laboratory Implementation and Current Global Status. *Advances in Chronic Kidney Disease*, Vol. 25, pp. 7–13. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.09.013>

Oscanoa, T. J., Amado, J. P., Romero-Ortuno, R., & Hidalgo, J. A. (2018). Estimation of the glomerular filtration rate in older individuals with serum creatinine-based equations: A systematic comparison between CKD-EPI and BIS1. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 75(June 2017), 139–145. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2017.12.007>

Porrini, E., Ruggenenti, P., Luis-Lima, S., Carrara, F., Jiménez, A., de Vries, A. P. J., ... Remuzzi, G. (2019). Estimated GFR: time for a critical appraisal. *Nature Reviews Nephrology*, 15(3), 177–190. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0080-9>

Raman, M., Middleton, R. J., Kalra, P. A., & Green, D. (2017). Estimating renal function in old people: an in-depth review. *International Urology and Nephrology*, 49(11), 1979–1988. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1682-z>

Schaeffner, E. S., Ebert, N., Delanaye, P., Frei, U., Gaedeke, J., Jakob, O., ... Martus, P. (2012). Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Annals of Internal Medicine*, 157(7), 471–481. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00003>

Selistre, L., Rech, D. L., De Souza, V., Iwaz, J., Lemoine, S., & Dubourg, L. (2019). Diagnostic Performance of Creatinine-Based Equations for Estimating Glomerular Filtration Rate in Adults 65 Years and Older. *JAMA Internal Medicine*, 179(6), 796–804. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2019.0223>

Van Pottelbergh, G., Vaes, B., Adriaensen, W., Matheï, C., Legrand, D., Wallemacq, P., & Degryse, J. M. (2014). The glomerular filtration rate estimated by new and old equations as a predictor of important outcomes in elderly patients. *BMC Medicine*, 12(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-27>

Vinodh Kumar, B., & Mohan, T. (2017). Retrospective comparison of estimated GFR using 2006 MDRD, 2009 CKD-EPI and cockcroft-gault with 24 hour urine creatinine clearance. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 11(5), BC09-BC12. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/25124.9889>

CAPÍTULO 03

EFEITOS DA METFORMINA NO PERFIL INFLAMATÓRIO EM PACIENTES COM TUBERCULOSE E DIABETES TIPO 2

Thabata Alves Moniz de Aragão Oliveira

Graduanda em Medicina pela Universidade Salvador (UNIFACS)

Endereço: Rua Professora Guiomar Florence, nº 74, edifício High Tower, Parque Bela Vista, Salvador/BA, Brasil

E-mail: thabata.moniz@gmail.com

María Belen Arriaga Gutiérrez

Doutoranda em Patologia Humana pela Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Pesquisadora do Instituto Gonçalo Moniz - Fiocruz; Universidade Federal da Bahia, UFBA, Brasil

Endereço: Rua Waldemar Falcão, número 121, Candeal, Salvador/BA

E-mail: mbag711@gmail.com

Nathella Pavan Kumar

Ph.D. em Imunologia. Pesquisador National Institutes of Health – NIRT - International Center for Excellence in Research, Chennai, India

Endereço: National Institute for Research in Tuberculosis, Mayor Sathyamoorthy Road, Chetpet, Chennai-600031

E-mail: pavankumarn@nirt.res.in

Subash Babu

Ph.D em Bioquímica. Pesquisador pelo National Institutes of Health—NIRT — International Centre for Excellence in Research

Laboratory of Parasitic Diseases, National Institutes of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health

Endereço: NIH Institute and Center Contact Information, 9000 Rockville Pike, 20892, Bethesda, MD, United States

E-mail: sbabu@mail.nih.gov

Vijay Viswanathan

PhD em nefropatia diabética e Diabetes tipo 2. Pesquisador pelo M V Hospital for Diabetes Royapuram Chennai; M.V

Hospital for Diabetes & Prof M Viswanathan Diabetes Research Centre

Endereço: M V Hospital for Diabetes, Madha Church St, Pudumanaikuppam, Royapuram, Chennai, Tamil Nadu 600013, Índia

E-mail: drvijay@mvd diabetes.com

Kiyoshi Ferreira Fukutani

Pós-Doutorado pela Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Brasil. Pesquisador da Fundação OswaldoCruz, FIOCRUZ, Brasil

Endereço: Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - BA.

Rua Waldemar Falcão -lado ímpar, Candeal, 40296710 - Salvador, Bahia, Brasil

E-mail: ferreirafk@gmail.com

Hardy Kornfeld

Professor, Médico pneumologista com Fellowship em Virologia molecular
Pesquisador responsável pelo The Kornfeld Lab, Department of Medicine in University of Massachusetts Medical School

Endereço: University of Massachusetts Memorial Medical Center - University Campus, LRB-303, 55 Lake Avenue North, Worcester, MA 01605

Email: hardy.Kornfeld@umassmed.edu

Bruno de Bezerril Andrade

Professor com Pós-Doutorado pelo National Institutes of Health, NIH, Estados Unidos
Pesquisador na Fundação Oswaldo Cruz, FIOCRUZ, Brasil

National Institutes of Health, NIH, Estados Unidos

Endereço: Fundação Oswaldo Cruz, Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - BA. Rua Waldemar Falcão - lado ímpar, Candeal, 40296710 – Salvador/BA, Brasil

E-mail: brunobezerril@gmail.com

RESUMO: O diabetes mellitus (DM) aumenta o risco de tuberculose pulmonar (TB) e desfechos adversos ao tratamento. Sabendo que a metformina é a droga mais utilizada no controle da DM, diversos estudos sugerem um efeito pleiotrópico que aumenta a resposta imunológica contra o *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) através da modulação da resposta inflamatória em pacientes com TB. Assim, o objetivo geral do presente estudo foi investigar os efeitos da metformina na resposta imunológica e inflamatória contra o *Mycobacterium tuberculosis* durante o tratamento para TB em pacientes diabéticos. Trata-se de um estudo de coorte prospectivo com pacientes atendidos em centros conveniados de referência em Chennai, no Sul da Índia, no período entre 2016 a 2017. Os dados clínicos e imunológicos foram coletados em 4 diferentes períodos (avaliação inicial, segundo mês, sexto mês e decimo oitavo mês). Os pacientes com tuberculose e diabetes (TBDM) foram divididos de acordo com o uso de metformina, TBDM metformina (Met) 29 pacientes e o TBDM sem uso de metformina (NMet) 14 pacientes. Foram analisadas variáveis sociodemográficas, antropométricas e os hábitos de vida. Os pacientes TBDM Met eram mais velhos, com predominância do sexo masculino em ambos os grupos. Não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao IMC, tabagismo e etilismo. Foram mensuradas 17 citocinas plasmáticas e fatores de crescimento. Houve uma diferença estatisticamente significativa nos níveis de 2 citocinas, a IL-17F no mês 2 e IL-5 no mês 6. A associação da HbA1c com os biomarcadores em cada tempo também foi examinada. As análises indicaram que os indivíduos com TBDM Met apresentaram uma melhor resposta a infecção pelo Mtb, produzindo citocinas pró-inflamatórias ou anti-inflamatória a depender do momento específico no tratamento, indicando assim que o uso da metformina pode ter gerado um menor estado inflamatório após o tratamento para tuberculose.

PALAVRAS CHAVES: Tuberculose; Metformina; Diabetes mellitus; Inflamação.

ABSTRACT: Diabetes mellitus (DM) increases the risk of pulmonary tuberculosis (TB) and adverse treatment outcomes. Knowing that metformin is the most used drug to control DM, several studies suggest a pleiotropic effect that enhances the immune response against *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) by modulating the inflammatory response in TB patients. Thus, the general objective of the present study was to investigate the effects of metformin on the immune and inflammatory response against

Mycobacterium tuberculosis during treatment for TB in diabetic patients. This is a prospective cohort study with patients attended at referral centers in Chennai, South India, from 2016 to 2017. Clinical and immunological data were collected in 4 different periods (baseline, second month, sixth month and eighteenth month). The patients with tuberculosis and diabetes (TBDM) were divided according to the use of metformin, TBDM metformin (Met) 29 patients and TBDM without metformin use (NMet) 14 patients. Sociodemographic, anthropometric and lifestyle habits were analyzed as variables. TBDM Met patients were older, there was a male predominance in both groups. There was no statistically significant difference regarding BMI, smoking and alcoholism. Seventeen plasma cytokines and growth factors were measured. There was a statistically significant difference in the levels of 2 cytokines, IL-17F at month 2 and IL-5 at month 6. The association of HbA1c with biomarkers at each time was also examined. The analyzes indicated that individuals with TBDM Met had a better response to *Mtb* infection, producing proinflammatory or anti-inflammatory cytokines depending on the specific time of treatment, thus indicating that the use of metformin may have generated a lower inflammatory state after the treatment for tuberculosis.

KEYWORDS: Tuberculosis; Metformin; Diabetes Mellitus; Inflammation.

1. INTRODUÇÃO

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa, com elevada morbimortalidade em todo o mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que um terço da população mundial esteja infectada com *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Ocorrem, cerca de 9.6 milhões de novos casos e 1.5 milhões de mortes devido à TB por ano. O índice de propagação é maior em países em desenvolvimento e o Brasil faz parte do grupo dos 22 países priorizados pela OMS¹.

O comprometimento da imunidade, frente ao HIV, diabetes mellitus (DM), tabagismo e desnutrição, aumentam o risco da progressão da infecção latente por tuberculose (LTBI) para a doença ativa². E estima-se que cerca de 15 % dos casos de TB sejam atribuíveis a DM^{2,3}.

Como a DM é uma doença de alcance mundial, ela se apresenta como mais um fator para disseminação da TB. Segundo a OMS, o número de pessoas vivendo com DM quadruplicou em comparação com o ano 1980, que alcançou 422 milhões de pessoas em 2014, especialmente em países em desenvolvimento onde a tuberculose e a infecção pelo HIV representam uma das cinco principais causas de óbito⁴.

A DM diminui a resposta imunológica o que facilita o desenvolvimento de doenças infecciosas, incluindo infecção por Mtb⁴. A associação entre TB e DM vem sendo muito investigada e diversos estudos já comprovaram os efeitos danosos de um estado inflamatório crônico devido a DM no combate a uma doença que exige tanto do sistema imune como a tuberculose. Seicentos *et al.*, mostrou que o risco de um paciente diabético desenvolver TB está aumentado cerca de 2,44 a 8,33, comparado com um paciente não diabético^{2,7}.

A Índia possui uma alta carga de pacientes com TB e DM, sendo o segundo país com maior número de casos de DM no mundo. Já foi demonstrado que a comorbidade TB e DM aumenta as chances de baciloscopia positiva, cavitação, atraso na conversão da expectoração, falhas terapêuticas e recorrência de TB^{4,6-10}.

A droga mais utilizada no tratamento da DM tipo 2 na população mundial é a metformina (met), que é o medicamento mais efetivo no combate a resistência insulínica. A metformina é um composto farmacológico conhecido como dimetilbiguanida e tem revelado diversos efeitos fisiológicos e bioquímicos importantes, como estimular a atividade quinase dos receptores de insulina e melhorar

a função das enzimas envolvidas nos mecanismos de sinalização intracelular da insulina^{9,7}.

Os dados de Singhal¹¹ sugerem que tanto a imunidade protetora como a imunidade patológica podem ser moduladas independentemente pela metformina durante a infecção por Mtb. A metformina atua aumentando a imunidade específica do hospedeiro, reduzindo a inflamação, promovendo a resolução da doença e melhorando os resultados do tratamento.

Dessa forma, estudos brasileiros e indianos buscam entender os mecanismos e as consequências da interação entre essas duas patologias, a fim de definir prioridades de pesquisa e fornecer intervenções com possíveis agentes imunomoduladores para tratamento adjuvante da TB.

O objetivo do presente estudo foi investigar os efeitos da metformina na resposta imunológica e inflamatória contra o *Mycobacterium tuberculosis* durante o tratamento para TB em pacientes diabéticos.

2. MATERIAS E MÉTODOS

Desenho do Estudo

Estudo de coorte prospectivo de pacientes atendidos em centros conveniados de referência em Chennai, no Sul da Índia, diagnosticados com tuberculose e recrutados em consórcio um multinacional conhecido como RePORT e inscritos no estudo EDOTS³¹, no período entre 2016 a 2017, financiado pelo Ministério da Saúde e o National Institutes of Health, dos Estados Unidos da América.

População do Estudo

Foram recrutados 87 pacientes (44 com tuberculose, 43 com tuberculose e diabetes, desses 29 estavam em uso de metformina [TBDM Met]; e 14 pacientes tuberculosos diabéticos sem uso de metformina [TBDM NMet]). Os pacientes que foram diagnosticados com diabetes durante o estudo são classificados como NDM (newly diagnosed diabetics – diabéticos recém diagnosticados) e o outro grupo foi classificado como KDM (known diabetic – diabéticos conhecidos).

Os critérios de inclusão foram: idade acima de 25 anos, homens e mulheres, com

TB confirmada por cultura de escarro positiva, baciloscopia e radiografia de tórax compatível e aderência ao tratamento.

Os critérios de exclusão foram: tratamento prévio para TB; mais de sete dias de tratamento para o episódio de TB atual; mais de sete doses de uma fluoroquinolona no prazo de 30 dias, TB resistente a múltiplos fármacos; grávidas; soro positivo para o HIV, ou uso de medicamentos imunossupressores. Os participantes foram classificados com DM quando apresentaram: glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dL, em duas ocasiões; sintomas de diabetes mais glicemia casual, medida igual ou maior que 200 mg/dL; glicemia igual ou superior a 200 mg/dL duas horas após uma carga de 75 g de glicose por via oral durante um teste oral de tolerância à glicose (TOTG); hemoglobina glicada A1c (HbA1c) $\geq 6,5\%$, realizada em laboratório.

Os participantes foram classificados como normoglicêmico pela glicose plasmática < 140 mg/dL duas horas após uma carga de 75 g de glicose por via oral durante um teste oral de tolerância à glicose (TOTG) de acordo com Critérios da Organização Mundial da saúde (OMS)¹.

O uso de cigarro e álcool foi autorreferido e dividido entre consumo atual, passado ou nunca ter feito uso.

Definição de variáveis

As seguintes covariáveis sociodemográficas foram avaliadas: Idade (25-75), sexo (masculino, feminino), tabagismo e etilismo. Análise clínica do paciente como alteração pulmonar, escore do raio-x de tórax, resultado da hemoglobina glicada, índice de massa corpórea (IMC). Expressas como frequência absoluta e relativa ou como mediana e Intervalo interquartil (IQR).

Os parâmetros imunológicos analisados foram interferon- γ (IFN- γ), fator de necrose tumoral- α (TNF- α), interleucina (IL) 1- β (IL-1b), IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12, IL-13, IL-17A), fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e fator estimulador de colônias de macrófagos de granulócitos (GM-CSF). Níveis plasmáticos de fator de crescimento transformador- β 1 (TGF- β 1) e IL-17F foram medidos por ELISA.

Dados Avaliados

Características sociodemográficas e clínicas foram recolhidas durante o recrutamento dos pacientes e armazenados no banco de dados do REPORT para análise. Dados bioquímicos e microbiológicos, como: avaliações do escarro que incluíram baciloscopia, cultura e coletas de sangue foram realizadas nos mesmos intervalos para a mensuração de parâmetros hematológicos e dosagem de mediadores plasmáticos utilizando o Luminex.

Os parâmetros plasmáticos foram medidos em amostras de participantes dos grupos TBDM Mete TBDM NMet no início do estudo (baseline), durante o tratamento (mês 2), na conclusão do tratamento (6 meses) e um ano após o término do tratamento de TB (mês 18). A mensuração dos níveis glicêmicos foi feita por meio da hemoglobina. Avaliações fenotípicas e dosagem de mediadores plasmáticos foram realizadas no sangue por ensaio citométrico multiparâmetro ou ELISA.

Análise de dados

As variáveis quantitativas foram expressas por mediana e intervalo interquartil (IQR) e as qualitativas por frequência absoluta e relativa.

Para comparação dos dois grupos foram utilizados teste *t* de Student para amostras independentes, Mann-Whitney *U* (comparações de 2 grupos), ou o teste de Kruskal-Wallis (entre 3 grupos ou mais) de acordo com a distribuição da variável em questão. As variáveis qualitativas foram comparadas usando teste exato de Fisher.

Um mapa de calor foi projetado para descrever o padrão geral de expressão de citocinas plasmáticas, quimiocinas e marcadores inflamatórios em pacientes com TBDM usando metformina (*n* = 29) e TBDM sem metformina (*n* = 14). Fold-change foi realizado utilizando a diferença entre as médias obtidas pelo teste *t* múltiplo.

O teste de ANOVA foi realizado para identificar a variabilidade intragrupo e inter-grupos de todas as citocinas. Apenas as citocinas estatisticamente significantes foram demonstradas.

Foi utilizado o coeficiente de correlação de Spearman para testar a associação linear entre as variáveis. Valores de *p* < 0,05 foram considerados significantes. Para a análise de correlação os valores entre 0,10 até 0,30 foram considerados uma correlação fraca; 0,40 até 0,6 correlação moderada e maiores que 0,70 uma

correlação forte.

Os pacotes estatísticos GraphPad 7.0 (GraphPad software, La Jolla, CA, USA), JMP 13.0 (SAS, Cary, NC, USA) e R 3.5.1 (R Foundation, Vienna, Austria), foram utilizados para análise e tabulação dos dados. Os valores foram transformados com log 10.

Aspectos Éticos

O projeto foi conduzido de acordo com os princípios expressos na Declaração de Helsinque. O estudo de coorte da Índia foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Pesquisa em Diabetes do Prof. M. Viswanathan - Prof. M. Viswanathan Diabetes Research Centre (ECR/51/INST/TN/2013/MVDRC/01). O estudo de coorte do Brasil foi aprovado pelo Comitê de Ética da Maternidade Climático de Oliveira, Universidade Federal da Bahia (CAAE: 0115.0.054.000–09). O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), no qual estão garantidos os princípios de autonomia, confidencialidade, equidade e justiça, constando todas as informações referentes à pesquisa, foi assinado por todos os participantes nos dois locais.

3. RESULTADOS

Características das populações estudadas

Os pacientes recrutados com suspeita de TB foram triados para participar do estudo EDOTS no sistema clínico governamental em Chennai, Índia. Participantes que se adequassem aos critérios de inclusão eram inscritos no estudo, realizando os testes para confirmação da TB e da DM.

Os participantes receberam visitas para acompanhamento mensalmente até o sexto mês e depois trimestralmente até a conclusão do estudo no 18º mês. O estudo piloto dividiu os pacientes em TB e TBDM, para o objetivo desse estudo apenas o grupo TBDM foi utilizado, sendo dividido em Met (em uso de metformina) e NMet (sem uso de metformina).

As variáveis demográficas, antropométricas e referente aos hábitos de vida podem ser visualizadas na tabela 1. Comparando o grupo TBDM Met e o grupo NMet é possível perceber que os pacientes TBDM Met tendem a ser mais velhos, idade 48

(IQR: 39,0 - 52,0) e 44,5 (IQR: 34,7 - 50,0) respectivamente. Predominância do sexo masculino foi observado em ambos os grupos. Não houve diferença significativa no índice de massa corporal (IMC) e circunferência abdominal. A mediana e o intervalo interquartil do IMC, em ambos os grupos está dentro da faixa de peso normal segundo a OMS. Existe uma tendência para maior circunferência abdominal em mulheres no grupo Met e para os homens no grupo NMet, apesar de não ter significância estatística as mulheres do grupo TBDM Met tiveram uma mediana de 93 cm, considerada pela OMS como um fator de risco cardiovascular muito alto. Não houve diferenças significativas entre os grupos TBDM Met e TBDM NMet em relação ao consumo atual ou passado de álcool e tabaco.

Tabela 1 – Características gerais da população.

CARACTERISTICAS	TBDM Met (n=29)	TBDM NMet (n=14)	P Valor
KDM - nº (%)	15 (51,7)	13 (92,8)	0,0148
Idade mediana (IQR)	48 (39,0 – 52,0)	44,5 (34,7 – 50,0)	0,3443
Sexo Masculino - nº (%)	23 (79,3)	9 (64,2)	0,4568
IMC - Kg/m² - mediana (IQR)	19,8 (16,6 - 21,7)	22,3 (15,5 - 24,8)	0,2410
Circunferência Abdominal - mediana (IQR)			
<i>Feminino</i>	93 (73,5 - 94,5)	74 (71,5 - 80,7)	0,1883
<i>Masculino</i>	84 (72,5 - 87,5)	78 (69,0 - 84,5)	0,2576
Status tabagismo - nº (%)			0,7361
<i>Fumante</i>	3 (10,3)	2 (14,3)	
<i>Ex-fumante</i>	7 (24,2)	2 (14,3)	
<i>Nunca fumou</i>	19 (65,5)	10 (71,4)	
Etilismo - nº (%)			0,7165
<i>Etilista</i>	7 (24,1)	4 (28,6)	
<i>Ex-etilista</i>	12 (41,4)	4 (28,6)	
<i>Nunca bebeu</i>	10 (34,5)	6 (42,8)	
Score Radiográfico - mediana (IQR)	40 (22,5 – 60,0)	25 (10,0 - 41,2)	0,0952
Lobo Inferior - nº (%)	11 (37,9)	6 (42,8)	1,0000
Cavitação - nº (%)	7 (24,1)	2 (14,3)	0,6925
Cura Bacteriológica - nº (%)	25 (86,2)	12 (85,7)	0,4677

Nota: Os dados de frequência foram comparados pelo teste exato de Fisher, enquanto as variáveis contínuas (idade, IMC, circunferência abdominal e escore radiográfico) foram comparadas pelo teste U de Mann-Whitney. A circunferência abdominal é classificada de acordo com a OMS. Os dados representam mediana e intervalo interquartil (IQR) ou número e frequência (%). P-valor foi considerado significativo se (P <0,05). Abreviaturas: KDM: known diabetic – diabéticos conhecidos; IMC: Índice de Massa Corporal.

O índice de cura do grupo Met é maior do que no grupo NMet, sendo que no grupo Met existiram duas perdas de seguimento e duas recidivas, enquanto no grupo NMet não houve perda de seguimento, mas ocorreram duas recidivas. Não existiu diferenças significativas entre os grupos no escore de gravidade radiográfica da TB, na presença de lesões no lobo inferior ou lesões cavitárias. O grupo Met apresentou menor número de cavidade, no entanto teve o lobo inferior mais acometido e escore radiográfico maior. A HbA1c mediana do grupo Met foi de 9,8 e do grupo NMet 10,1, sem significância estatística nessa comparação (Tabela 2).

Tabela 2 – Avaliação bioquímica de pacientes em uso ou não de metformina.

CARACTERISTICAS	TBDM Met (n=29)	TBDM NMet (n=14)	P Valor
HbA1c %	9,8 (6,7 - 11,8)	10,1 (8,2 - 12,9)	0,3383
Glicose de Jejum - mg/dL	146 (110,0 - 263,5)	149,5 (112,2 - 225,2)	0,9032
Leucócitos - (x10 ³ /mm ³)	9,7 (7,6 - 12,2)	10,0 (8,7 - 11,6)	0,5511
Neutrófilo - (x10 ³ /mm ³)	6,0 (5,4 - 9,2)	7,1 (5,7 - 8,0)	0,9868
Linfócito - (x10 ³ /mm ³)	1,4 (1,1 - 2,0)	2,0 (1,8 - 2,3)	0,0011
Monócito - (x10 ³ /mm ³)	0,9 (0,5 - 1,1)	0,8 (0,6 - 1,1)	0,9851
Relação Neutrófilo: Linfócito	4,4 (3,3 - 6,9)	3,4 (3,0 - 3,7)	0,0123
Relação Monócito: HDL Colesterol	27,7 (14,6 - 34,0)	22,9 (14,3 - 32,6)	0,5469
Hemácias - (107/mmt)	4,8 (4,3 - 5,2)	4,8 (4,4 - 5,4)	0,6860
Hemoglobina - g/dL	12,6 (11,4 - 4,7)	12,7 (11,7 - 14,1)	0,8127
Hematócrito %	38 (35,0 - 43,5)	38,5 (36,7 - 42,0)	0,3698
Plaquetas - (x10 ³ /mm ³)	318 (260,0 - 412,0)	373 (305,2 - 468,7)	0,2187
Triglicerídeos - mg/dL	102 (87,0 - 128,0)	104,5 (99,0 - 21,7)	0,6308
Colesterol Total - mg/dL	176 (141,5 - 205,0)	162,5 (135,7 - 210,2)	0,8227
HDL Colesterol - mg/dL	35 (29,5 - 38,5)	37,5 (34,0 - 43,2)	0,1857
LDL Colesterol - mg/dL	95 (75,0 - 120,5)	91,5 (74,2 - 127,0)	0,9337
VLDL Colesterol - mg/dL	37 (29,5 - 49,5)	35,5 (22,0 - 43,2)	0,3254
Ureia Plasmática - mg/dL	16 (12,0 - 23,0)	16 (14,0 - 17,0)	0,3572
Creatinina Plasmática - mg/dL	0,8 (0,7 - 0,9)	0,8 (0,7 - 0,9)	0,3769
Bilirrubina total - mg/dL	0,6 (0,4 - 0,8)	0,5 (0,4 - 0,9)	0,9840
Proteína total - g/dL	8 (7,6 - 8,6)	8,3 (7,6 - 8,8)	0,4679
Albumina - g/dL	3,9 (3,6 - 4,3)	4,0 (3,8 - 4,3)	0,4512
Globulina - g/dL	4,2 (3,7 - 4,7)	4,25 (3,9 - 4,8)	0,5082
TGO - UI/L	15 (12,5 - 19,5)	14 (11,5 - 22,0)	0,6855
TGP - UI/L	12 (6,5 - 19,0)	14 (9,7 - 21,2)	0,2703
Fosfatase Alcalina - UI/L	296 (239,5 - 357,5)	232 (201,2 - 335,0)	0,1694
Vitamina D - ng/dL	15 (9,6 - 25,0)	15,5 (7,0 - 2,0)	0,5682

Nota: Os dados representam mediana e intervalo interquartil, as variáveis foram comparadas pelo teste U de Mann-Whitney. P-valor foi considerado significativo se (P <0,05).

O estado glicêmico dos pacientes está descrito na tabela 3. Os dois grupos

tiveram um controle glicêmico inadequado, pois 79,3 % dos pacientes do grupo TBDM Met e 78,6 % do grupo TBDM Nmet tiveram a glicemia de jejum >100 mg/dl.

Tabela 3 – Avaliação do estado glicêmico dos pacientes em ambos os grupos analisados.

CARACTERÍSTICAS	TBDM Met (n=29)	TBDM NMet (n=14)
HbA1c (%) Tempo 0 - nº (%)		
<7,0	5 (17,3)	1 (7,1)
7,0 - 8,0	6 (20,7)	4 (28,6)
>8,0	18 (62)	9 (64,3)
HbA1c (%) Tempo 6 - nº (%)		
<7,0	13 (44,8)	1 (7,1)
7,0 - 8,0	4 (13,8)	4 (28,6)
>8,0	12 (41,4)	9 (64,3)
HbA1c (%) Tempo 18* - nº (%)		
	23	11
<7,0	8 (34,8)	2 (18,2)
7,0 - 8,0	5 (21,7)	1 (9,0)
>8,0	10 (43,5)	8 (72,8)
Glicemia de Jejum (mg/dl) - nº (%)		
<70	1 (3,4)	1 (7,1)
70 - 100	5 (17,3)	2 (14,3)
101 - 200	10 (34,5)	7 (50,0)
>200	13 (44,8)	4 (28,6)

Nota: *No 18º mês a variáveis apresentou número diferente de pacientes, pois os dados estavam disponíveis apenas de: 23 pacientes no grupo Met e 11 no grupo NMet.

Não houve diferença nos níveis de triglicerídeos séricos, colesterol total, LDL, HDL, creatinina, bilirrubina, ureia, proteína total, albumina, globulina, TGO, TGP, fosfatase alcalina e vitamina D que apresentou nos dois grupos a mediana abaixo de um limiar comum de insuficiência (20 ng/mL).

O número de linfócitos foi significativamente maior no grupo TBDM NMet ($p=0,0011$), a contagem absoluta de neutrófilos não demonstrou significância estatística, mas a razão neutrófilo/linfócito que é usada como indicador de processo inflamatório e prognóstico de diversas doenças, teve significância estatística ($p=0,0123$). Não houve diferença na mediana de hemácias e hemoglobina (Tabela 2).

Os sintomas mais prevalentes em ambos os grupos demonstrado na tabela 4,

foram: tosse em 96,5 % no grupo Met e 100 % no grupo NMet seguido por dor torácica, febre e perda de peso referida por 92,8 % dos pacientes do grupo NMet e 86,2 % dos pacientes do grupo Met, apesar das diferenças entre os grupos não houve significância estatística.

Tabela 4 – Sintomas clássicos para TB referidos pelos pacientes dos grupos Met e NMet.

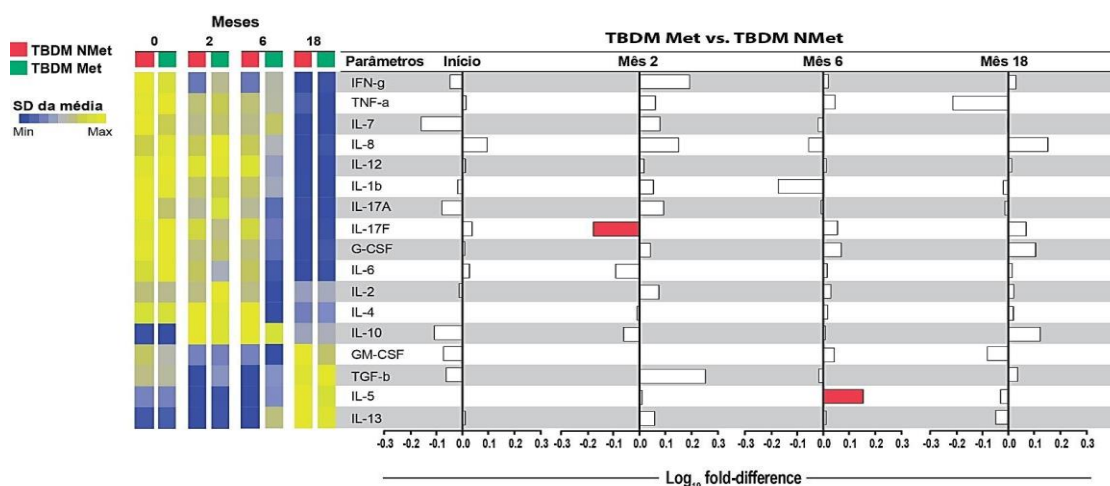
CHARACTERISTICAS	TBDM Met (n=29)	TBDM NMet (n=14)	Valor-P
Tosse - nº (%)	28 (96,5)	14 (100)	0,4820
Dispneia - nº (%)	8 (27,5)	6 (20,6)	0,3048
Sede - nº (%)	15 (51,7)	10 (71,4)	0,1520
Febre - nº (%)	25 (86,2)	13 (92,8)	0,5238
Suor Noturno - nº (%)	12 (17,2)	7 (50,0)	0,5938
Dor Torácica - nº (%)	16 (65,5)	9 (64,2)	0,7593
Parestesia - nº (%)	6 (20,6)	7 (50,0)	0,0406
Perda de peso - nº (%)	25 (86,2)	13 (92,8)	0,4190

Os dados mostram o número absoluto e a frequência em porcentagem de pacientes em cada coluna respectivamente.

Tendências nos níveis plasmáticos de citocinas entre grupos

A análise das citocinas plasmáticas responsáveis pelas diferenças entre os grupos TBDM Mete TBDM NMet é mostrada na figura 1.

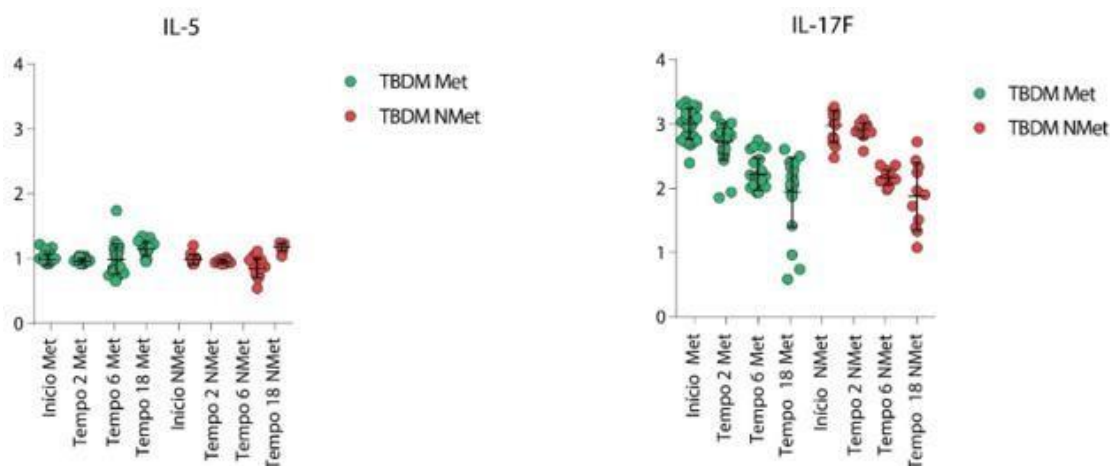
Figura 1 – Parâmetros bioquímicos circulantes da inflamação de pacientes Met e NMet.



Os dados foram divididos em 4 grupos de acordo com o mês analisado. Os nomes das citocinas são mostrados à direita do mapa de calor. Painel direito: Uma análise hierárquica de clusters (método de Ward), foi realizada para demonstrar o perfil inflamatório de cada grupo nos diferentes meses durante o tratamento, cada coluna representa um mês estudado. Painel Esquerdo: Fold-change entre os grupos TBDM Me vs TBDM NMet foi calculado utilizando a escala de expressão para cada biomarcador foi representada usando log₁₀ da média geométrica de toda a população do estudo. As diferenças entre médias nos níveis de citocinas para TBDM Met e TBDM NMet foram comparadas usando-se o teste t de múltiplos, diferenças estatisticamente significativas são destacadas em vermelho.

Houve uma diferença estatisticamente significativa nos níveis de 2 citocinas, a IL-17F no mês 2 e IL-5 no mês 6. Para essas citocinas foi avaliado a variabilidade intragrupo e inter-grupos através do teste de ANOVA e estão demonstradas na figura 2.

Figura 2 – Distribuição das citocinas IL-17F e IL-5 entre os grupos Met e NMet.



Análise da dispersão entre as citocinas estatisticamente significantes, utilizando ANOVA, os tempos foram unidos para melhor representação gráfica.

No início do estudo não foi possível identificar um padrão organizado entre as citocinas. No 2º e no 6º mês o grupo Met apresenta uma maior diferença nos níveis das citocinas, no entanto não existiu correlação entre os dois meses, pois citocinas que se apresentavam predominantes no grupo Met no segundo mês inverteram de direção no sexto mês. Um ano após o tratamento nota-se que a maioria das citocinas não apresenta diferença em ambos os grupos, excetuando-se a citocina TNF- α , no grupo NMet, que apesar de ter uma diferença expressiva no gráfico não possui significância estatística.

O padrão do nível da IL-17F teve uma diferença significativa no 2º mês, mudando sua magnitude e direção, passando a ser maior em NMet do que em Met diferente do mostrado no primeiro mês e ao longo do estudo. O mesmo aconteceu com IL-6, no entanto esta, diferente da IL-17F não apresentou significância estatística.

Outra citocina com valor de p significativo foi IL-5 no sexto mês, no início do estudo não houve diferença expressiva nos grupos, no segundo mês ela aparece no gráfico mostrando um pequeno aumento no grupo Met, tornando-se mais expressiva no 6º mês nesse mesmo grupo, mudando a sua direção no 18º mês.

Importante citar a TGF β que teve um padrão bem heterogêneo durante o estudo, sendo maior em NMet no início do estudo, tendo um aumento notável, porém

As citocinas identificadas foram estatisticamente significantes e as que obtiveram forte correlações positivas (vermelho) ou negativas (azul) foram marcadas em negrito. É possível perceber as diferenças entre o grupo Met e NMet, pois o grupo Met possui um maior número de correlações significantes em todos os tempos, comparado ao outro grupo.

No primeiro mês em ambos os grupos ocorre predominância de correlações positivas se excetuando a IL-4 que possui maior número de correlações negativas (IL-12, IL-7, IL-5, IL-13, IL-17A, GM-CSF, G-CSF, INF- γ , TNF- α , IL-1b), esse padrão muda no 18º mês, quando a IL-4 possui correlação negativa apenas com IL-2 no grupo Met.

A HbA1c não manteve correlação significativa em ambos os grupos nos tempos 0 e 4, sendo demonstrado apenas no tempo 18 correlações positivas no grupo Met com as citocinas IL-7, INF- γ e IL-10, já no grupo NMet a correlação ocorreu com as citocinas IL-17A e IL-7. A IL-7 que apareceu em ambos os grupos, é conhecida por manter fortes respostas imunes celulares por meses¹².

4. DISCUSSÃO

Neste estudo não foi evidenciado associação entre o uso de metformina e melhora no estado inflamatório, no entanto os pacientes com TBDM Met mostraram uma tendência de melhora na resposta inflamatória a infecção pelo Mtb, durante o período de tratamento da tuberculose.

A metformina vem sendo estudada devido a seu mecanismo de ação que propicia o aumento da produção de mROS e a acidificação do fagossomo micobacteriano nas células hospedeiras. Possui efeito anti-inflamatório, mediado pela ativação da AMPK uma serina/tirosina quinase, que atua como um regulador negativo da inflamação. O tratamento com met também promove a expansão de células T secretoras de IFN- γ . Esses efeitos tornam a met uma droga promissora no tratamento anti-TB em pacientes diabéticos e não diabéticos^{11,14-17}.

Singhal *et al.*¹¹, mostrou os benefícios desse fármaco em experimento com ratos e analisando retrospectivamente uma coorte com 296 pacientes com TB e DM. De acordo com a pesquisa, a met inibe o crescimento intracelular de Mtb, restringe a imunopatologia da doença e aumenta a eficácia de drogas convencionais anti-TB. Em ratos infectados pelo Mtb, tratados com metformina e isoniazida (INH) este estudo mostrou uma diminuição da carga bacilar nos pulmões em comparação com os ratos

tratados apenas com INH. Além disso, o tratamento com met demonstrou uma redução na expressão de genes associados as citocinas pró inflamatórias como IL-1b, TNF, IL-6, MCP-1, CXCL5 e CXCL10 nos pulmões dos ratos e promoveu a expansão de linfócitos T CD8+ específicos para o Mtb, secretando INF-g em ratos não infectados indicando que a met tem um impacto nas células imunes do pulmão independentemente de existir uma infecção em curso. A análise retrospectiva mostrou que os pacientes tuberculosos diabéticos que usavam met tiveram uma mortalidade menor (3 %) em comparação com os que utilizavam outro fármaco (10 %)¹¹.

Conhecendo previamente as funções celulares da metformina nosso estudo avaliou no primeiro, segundo, sexto e no 18º mês, ou seja 1 ano após o final da terapia, a ação da met na inflamação durante o tratamento da TB. No 18º mês e no primeiro momento é possível perceber que ambos os grupos tiveram níveis semelhantes das citocinas, demonstrando que antes e após o tratamento da TB as características de uma doença crônica como a DM possui uma maior influência na inflamação do que o fármaco utilizado. Nos tempos 2 e 6 nota-se uma maior diferença entre os biomarcadores, principalmente a IL-17F no segundo mês e a IL-5 no sexto mês.

A IL-17F faz parte da família IL-17, que contém sete membros (IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E ou IL-25, IL-17F, e o homólogo viral vIL-17 ou ORF13)¹⁶. A IL-17 é produzida principalmente por células Th CD4+ ativadas e é considerada um potente indutor de expressão de quimiocinas, substâncias capazes de causar a migração de leucócitos do sangue para o local da inflamação. Ela estimula a secreção de IL-6, IL-8, GM-CSF e PGE2 pelos fibroblastos humanos e aumenta a expressão da molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1)^{17,18}.

IL-17A e IL-17F compartilham um alto grau de homologia entre seus aminoácidos adotando uma estrutura semelhante e possuindo papéis semelhantes na resposta imune contra o Mtb infecção^{19,20}. Estudos já comprovaram que a IL-17A atua na proteção contra infecção por micobactérias no hospedeiro e a supressão na produção de IL-17A aumentou a suscetibilidade à TB²¹. A IL-17A está envolvida na formação e estabilidade de granulomas, aumentando a produção de quimiocinas, o que ajuda a recrutar células inflamatórias que migram para os locais infectados por Mtb^{20,22-23}.

O papel imune protetor da IL-17F na infecção por Mtb é semelhante à IL-17A. Este estudo mostrou que a IL-17F possui uma diminuição no grupo Met significativa no

segundo mês de tratamento, o que não ocorre com a IL-17A, devido a sua ação semelhante era esperado encontrar uma convergência nos níveis das duas citocinas, mas durante toda a coorte os níveis de ambas as citocinas encontram-se em direções opostas nos dois grupos analisados. Essa relação deverá ser melhor estudada futuramente, pois Ursini *et al.* demonstrou que a metformina gera uma redução de IL-17, porém nesse estudo a citocina IL-17 não foi dividida nos seus subgrupos o que dificulta uma análise mais apurada, visto que a família da IL-17 é composta por 7 membros. Além da diminuição dessa citocina em especial, Ursini relata que a metformina acarreta uma diminuição da infiltração e expressão de outras citocinas inflamatórias como IFN-g, TNF- α , IL-1 β e IL-6. As células T isoladas de camundongos tratados com metformina mostraram expressão reduzida de IFN-g e IL-17²⁴.

Apesar de Ursini *et al.*²⁴ ter demonstrado que a metformina gera uma diminuição de IFN-g, nesse estudo não foi considerado a coinfeção entre TB e DM, no nosso estudo, IFN-g está aumentada no segundo mês de tratamento para TB, apesar de não ter tido significância estatística. Segundo Novita *et al.*²⁷, esse aumento é considerado positivo, pois a elevação do IFN-g é um dos indicadores de sucesso no tratamento da infecção por TB devido a macrófagos e ativação de Th-1 na indução do processo de autofagia. O uso de met gerou um aumento nas citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, agindo na resposta imunoreguladora de Th-1 e Th-2, especialmente para aumentar o IFN-g e reduzir a IL-10 que atua na inibição das citocinas pró-inflamatórias por Th-1²⁷. Assim, nossa análise reproduziu os dados encontrado por Novita, ocorrendo o aumento de IFN-g no segundo mês e diminuição da IL-10 no grupo Met. Importante perceber que após essa fase inicial do tratamento ocorre a diminuição de IFN-g e aumento de IL-10.

Outra citocina estatisticamente significativa foi a IL-5, que é produzida principalmente por linfócitos T. A IL-5 é um fator específico de crescimento e diferenciação dos eosinófilos e basófilos. Atua também no recrutamento de células B aumentando a produção de imunoglobulina^{18,26,27}. As informações sobre o papel da IL-5 na TB são limitadas, no entanto, Jerb *et al.*²⁸ mostrou que apesar da resposta Th1 ser predominante na infecção pelo Mtb, camundongos com deficiência de IL-5 infectados com *Mycobacterium bovis* apresentaram atraso na depuração de micobactérias. Isso se deve provavelmente a ação deficitária dos eosinófilos que envolvem e eliminam micobactérias²⁸.

A IL-5 provavelmente desempenha um papel essencial na co-infecção TB e

HIV. Diedrich et al²⁹ relatou que a IL-5 e possivelmente a IL-13, diante da infecção dos monócitos de macacos pelo Vírus da imunodeficiência símia (SIV), atuam inibindo a produção de IFN- γ e TNF por células T específicas para Mtb. Além disso, a IL-5 foi considerada uma citocina potente na distinção entre TB ativa e latente, com boa acurácia laboratorial. Suzukawa et al. mostrou que os níveis de várias citocinas, isto é, IL-2, -5, -10 e -15, foram maiores nos pacientes com TB latente em comparação com pacientes com TB ativa, uma tendência oposta às outras citocinas³⁰.

Kumar et al³⁰ expressou em seu estudo que pacientes diabéticos e tuberculosos tinham níveis de citocinas regulatórias, como IL-5 e IL-10, maiores do que os não diabéticos²⁹. Em outro estudo, esse mesmo autor, relaciona as citocinas IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e TGF- β a uma maior participação na resolução da inflamação pulmonar relacionada com infecção pelo Mtb³².

Não foi encontrado, até o momento nenhum artigo que realizasse uma correlação entre a IL-5 e a metformina, mas Cameron et al afirma que a metformina leva a uma regulação positiva de IL-2 e IL-4, sabendo que a IL-4, assim como a IL-5, atua na resposta Th2, podemos inferir que o aumento da IL-5 no grupo Met pode trazer um benefício no combate a Mtb nesse grupo, participando na resolução da infecção³³.

Observou-se uma diferença na IL-1 β entre os dois grupos no 6º mês, embora não tenha atingido significância estatística. O grupo não Met mantém praticamente o mesmo nível de IL-1 β no 2º e no 6º mês, já o grupo Met possui um declínio dessa citocina no tempo 6 demonstrando assim uma melhora na inflamação. A IL-1 β mantém a inflamação pela estimulação de células CD4+, proliferação e ativação de linfócitos B, neutrófilos, monócitos/macrófagos, aumentando assim atividades quimiotáticas e fagocitárias¹⁸.

Kumar et al.³¹, também demonstrou que pacientes com TB e DM possuíam maiores níveis de citocinas pro-inflamatórias como IL-1 β , IL-6 e IL-18 comparado aos pacientes tuberculosos sem diabetes. Assim, é positivo perceber que em nosso estudo a metformina pode ter interferido na diminuição dos níveis de IL-1 β , pois a partir desse dado podemos sugerir que a met atua inibindo esse estado inflamatório e controlando melhor a glicose sanguínea, já que a IL-1 β age indiretamente aumentando a glicemia³¹.

Nossa análise de correlação mostrou que os pacientes em uso de metformina possuem um número maior de correlações significantes positivas no primeiro momento e no segundo mês. Dessa forma, a metformina pode ter influenciado o

combate a infecção proporcionando aumento das citocinas pró inflamatórias durante o curso inicial da infecção. Já no sexto mês e um ano após o tratamento os pacientes TBDM Met apresentam mais associações negativas. Nota-se principalmente a influência da IL-10, mediador chave anti-inflamatório, no sexto mês, onde é possível notar uma associação forte e positiva com a IL-13, citocina que assim como a IL-10 possui ação na redução da expressão de citocinas pró-inflamatórias. Esse aumento, no entanto, ocorreu em ambos os grupos, a diferença é que o grupo Met possui mais associações negativas tanto com IL-10 como com a IL-13 (IL-4, IL-12, IL-17A, GM-CSF, G-CSF, e IL-8) diferente do grupo NMet onde ambas as citocinas apresentaram associação negativa apenas com IL-12 e IFN γ , indicando assim, uma maior ação anti-inflamatória após o tratamento para TB no grupo Met.

Nosso estudo teve limitações. Durante a coleta dos dados não foi indicado a dose de metformina que cada paciente utilizou. Além disso, na amostra não houve registro sobre quais foram outros fármacos utilizados para o tratamento da diabetes. O número da nossa amostra pode ter influenciado nos resultados obtidos, dessa forma sugerimos que sejam feitos novos trabalhos com um maior número de participantes para ratificar os resultados encontrados em outros estudos.

Em conclusão, nossos resultados indicaram que os indivíduos com TBDM Met apresentaram uma melhor resposta a infecção pelo Mtb, produzindo citocinas pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias a depender do momento específico no tratamento, indicando assim que o uso da metformina pode ter gerado um menor estado inflamatório após o tratamento para tuberculose.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer a (equipe da iniciativa MONSTER) pelo suporte técnico na análise e discussão do estudo; Dr Carla Daltro, por sua ajuda durante a finalização da escrita do trabalho.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2017. 20th edition Geneva, Switzerland:WHO; 2017.
2. Seiscento M. Tuberculose em Situações Especiais: HIV, Diabetes Mellitus e Insuficiência Renal. Pulmão RJ, 2012.
3. Sales WB, Silva MR, Amaral AR, Ferreira BS, Silva JC, Bertini AMA. Eficácia da metformina no tratamento do diabetes mellitus gestacional. Rev. Bras. Pesq. Saúde, 2016, v. 17 n. 3.
4. Reis-Santos B, Locatelli R, Horta BL, Faerstein E, Sanchez MN, Riley LW, et al. Socio - Demographic and Clinical Differences in Subjects with Tuberculosis with and without Diabetes Mellitus in Brazil – A Multivariate Analysis. Plos One, 2013, Apr 24;8(4): e62604.
5. Baghaei P, Marjani M, Javanmard P, Tabarsi P, Masjedi MR. Diabetes mellitus and tuberculosis facts and controversies. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders, 2013, Dec 20;12(1):58.
6. Baker MA, Harries AD, Jeon CY, Hart JE, Kapur A, Lönnroth K, et al. The impact of diabetes on tuberculosis treatment outcomes: a systematic review. BMC Med 2011, Jul 1;9:81.
7. Viswanathan V, Vigneswari A, Selvan K, Satyavani K, Rajeswari R, Kapur A. Effects of diabetes on treatment outcome of smear-positive pulmonary tuberculosis: a report from South India. J Diabetes Complications, 2014 Mar-Apr;28(2):162-5.
8. Jimenez-Corona ME, Cruz-Hervet LP, Garcia-Garcia L, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Bobadilla-Del-Valle M, et al. Association of diabetes and tuberculosis: impact on treatment and post-treatment outcomes. Thorax 2013, Mar;68(3):214-20.
9. Jonnalagada S, Harries AD, Zachariah R, Satyanarayana S, Tetali S, Chander GK, et al. The timing of death in patients with tuberculosis who die during anti-tuberculosis treatment in Andhra Pradesh, South India. BMC Public Health 2011, december 921.
10. Marupuru S, Senapatia P, Pathadkaa S, Miraja SS, Unnikrishnana MK, Manub MK. Protective effect of metformin against tuberculosis infections in diabetic patients: an observational study of south Indian tertiary healthcare facility. Braz J Infect Dis. 2017, vol.21 no.3.
11. Singhal A. Metformin as adjunct antituberculosis therapy. Science Translational Medicine 6, 2014.
12. Martinez N, Kornfeld H. Diabetes and immunity to tuberculosis. Eur J Immunol, 2014.

13. Lynch DH, Miller RE. Interleukin 7 promotes long-term in vitro growth of antitumor cytotoxic T lymphocytes with immunotherapeutic efficacy in vivo. *Journal of Experimental Medicine*, 1994.
14. Padmapriyadarsini C, Bhavani PK, Natrajan M, Ponnuraja C, Kumar H, Gomathy SN, *et al.* Evaluation of metformin in combination with rifampicin containing antituberculosis therapy in patients with new, smear-positive pulmonary tuberculosis (METRIF): study protocol for a randomised clinical trial. *BMJ Open*, 2019, Volume 9, Issue 3.
15. Lachmandas E, Eckold C, Böhme J, Koeken VACM, Marzuki MB, Blok B, *et al.* Metformin Alters Human Host Responses to *Mycobacterium tuberculosis* in Healthy Subjects. *The Journal of Infectious Diseases*, 2019 Jul 1; 220(1): 139–150.
16. Ye P, Rodriguez FH, Kanaly S, Stocking KL, Schurr J, Schwarzenberger P, *et al.* Requirement of interleukin 17 receptor signaling for lung CXCL chemokine and granulocyte colony-stimulating factor expression, neutrophil recruitment, and host defense. *Journal Exp Med*, 2001 Aug 20; 194(4): 519-27.
17. Moutinho ILD. Tuberculose: aspectos imunológicos na infecção e na doença. *Rev Med Minas Gerais*, 2011.
18. Varella PPV, Forte WCN. Citocinas: revisão. *Ver bras. alerg. imunopatol*, 2011.
19. Wright JF, Bennett F, Li B, Brooks J, Luxenberg DP, Whitters MJ, *et al.* The Human IL-17F/IL-17A Heterodimeric Cytokine Signals through the IL-17RA/IL-17RC Receptor Complex. *The Journal of Immunology*, 2008 Aug 15; 181(4): 2799-805.
20. Shen H, Chen ZW. The crucial roles of Th17-related cytokines/signal pathways in *M. tuberculosis* infection. *Cellular and Molecular Immunology*, 2018.
21. Gopal R, Lin Y, Obermajer N, Slight S, Nuthalapati N, Ahmed M, *et al.* Interleukin-23 dependent IL-17 drives Th1 responses following *Mycobacterium bovis* BCG vaccination. *Eur J Immunol*, 2012.
22. Umemura M, Yahagi A, Hamada S, Begum MD, Watanabe H, Kawakami K, *et al.* IL-17- Mediated Regulation of Innate and Acquired Immune Response against Pulmonary *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guerin Infection. *The Journal of Immunology*, 2019.
23. Yoshida YO, *et al.* Essential Role of IL-17A in the Formation of a Mycobacterial Infection- Induced Granuloma in the Lung. *The Journal of Immunology*, 2010 Mar 15; 178(6): 3786-96.
24. Ursini F, Russo E, Pellino G, D'Angelo S, Chiaravalloti A, De Sarro G, Manfredini R, *et al.* Metformin and Autoimmunity: A “New Deal” of an Old Drug. *Frontiers in Immunology*, 2018 Jun 4; 9: 1236.

25. Novita BD, Soediono EI, Nugraha J. Metformin associated inflammation levels regulation in type 2 diabetes mellitus-tuberculosis coinfection patients – A case report. *Indian Journal of Tuberculosis*, 2018 Oct;65(4):345-349.
26. Tadamitsu K. Interleukin-5 and IL-5 receptor in health and diseases. The Japan Academy, 2011.
27. Domingo-Gonzalez R, Prince O, Cooper A, Khader SA. Cytokines and Chemokines in *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Microbiol Spectr*, 2016 Oct;4(5).
28. Jerb K, Kirman J, Delahunt B, Chen W, Gros GL. IL-4, IL-5 and IL-10 are not required for the control of *M. bovis*-BCG infection in mice. *Immunology and Cell Biology*, 1998, 76, 41–46.
29. Diedrich CR, Flynn JL. HIV-1/mycobacterium tuberculosis coinfection immunology: how does HIV-1 exacerbate tuberculosis? *Infection and Immunity*, 2011 April, P. 1407–1417 Vol. 79, No. 4.
30. Suzukawa M, Akashi S, Nagai H, Nagase H, Nakamura H, Matsui H, et al. Combined Analysis of IFN- γ , IL-2, IL-5, IL-10, IL-1RA and MCP-1 in QFT Supernatant Is Useful for Distinguishing Active Tuberculosis from Latent Infection. *PLOS ONE*, 2016 April 1.
31. Kumar NP, Sridhar R, Banurekha VV, Jawahar MS, Fay MP, Nutman TB, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Coincident with Pulmonary Tuberculosis Is Associated with Heightened Systemic Type 1, Type 17, and Other Proinflammatory Cytokines. *Annals American Thoracic Society*, 2013 Oct;10(5):441-9.
32. Kumar NP, Fukutani KF, Shruthi BS, Alves T, Silveira-Mattos PS, Rocha MS, et al. Persistent inflammation during antituberculosis treatment with diabetes comorbidity. *eLife*, 2019 Jul 4;8. pii: e46477.
33. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteach C, Beall C, et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. *Circulation Research*, 2016 Aug 19; 119(5): 652–665.

CAPÍTULO 04

REVISÃO SISTEMÁTICA: CUIDADOS DE ENFERMAGEM NO ENFRENTAMENTO À HEPATITE B NO ÂMBITO DA ATENÇÃO PRIMÁRIA

Katiuscia Araújo de Miranda Lopes

Mestre em Ciências da Saúde

Instituição: Faculdade de Enfermagem Nossa Senhora das Graças - Universidade de Pernambuco

Endereço: R. Arnóbio Marquês - Santo Amaro, Recife - PE, 50050-290

E-mail: katiuscia.lopes@upe.br

Ana Letícia Gomes Paula de Lima

Graduanda em Enfermagem

Instituição: Faculdade de Enfermagem Nossa Senhora das Graças - Universidade de Pernambuco

Endereço: R. Arnóbio Marquês - Santo Amaro, Recife - PE, 50050-290

E-mail: analeticiagomes.lima@gmail.com

Andressa Késia Botelho de Carvalho

Graduanda em Enfermagem

Instituição: Faculdade de Enfermagem Nossa Senhora das Graças - Universidade de Pernambuco

Endereço: R. Arnóbio Marquês - Santo Amaro, Recife - PE, 50050-290

E-mail: andressa.botelhocarvalho@upe.br

Brenda Beatriz da Silva

Graduanda em Enfermagem

Instituição: Faculdade de Enfermagem Nossa Senhora das Graças - Universidade de Pernambuco

Endereço: R. Arnóbio Marquês - Santo Amaro, Recife - PE, 50050-290

E-mail: brendabiabeatriz@gmail.com

Crisciana Maria Gonçalves Nazario Borges

Graduanda em Enfermagem

Instituição: Faculdade de Enfermagem Nossa Senhora das Graças - Universidade de Pernambuco

Endereço: R. Arnóbio Marquês - Santo Amaro, Recife - PE, 50050-290

E-mail: ncrisciana@gmail.com

Danúzia Cristina Dias Ramos

Graduanda em Enfermagem

Instituição: Faculdade de Enfermagem Nossa Senhora das Graças - Universidade de Pernambuco

Endereço: R. Arnóbio Marquês - Santo Amaro, Recife - PE, 50050-290

E-mail: danuziaramos96@gmail.com

Jéssyca Tallyne Dantas de Oliveira Silva

Graduanda em Enfermagem

Instituição: Faculdade de Enfermagem Nossa Senhora das Graças - Universidade de

Pernambuco

Endereço: R. Arnóbio Marquês - Santo Amaro, Recife - PE, 50050-290

E-mail: jessyca.tallyne@upe.br

RESUMO: Objetivo: descrever os cuidados de enfermagem na prevenção e no controle da Hepatite B no âmbito da Atenção Primária à Saúde. Métodos: Trata-se de uma revisão sistemática de artigos entre 2010 e 2020, através das bases de dados Medline, LILACS e BDENF – Enfermagem. Resultados: Foram eleitos 09 artigos, com predominância de estudos transversais e tendo o Brasil como local de estudo. Os principais cuidados de enfermagem foram: “transmissão de conhecimentos sobre a Hepatite B e a vacinação ao público alvo”; “acompanhamento do cliente com relação a sua situação vacinal”; “realização da triagem, a fim de avaliar a necessidade de vacinação”. Conclusão: A atuação do enfermeiro na atenção primária com relação à Hepatite B está associada ao processo de imunização e à conscientização da população através da educação em saúde. Ressalta-se a necessidade de mais estudos que discutam diferentes estratégias de abordagem a essa doença.

PALAVRAS-CHAVE: Cuidados de Enfermagem; Hepatite B; Atenção Primária à Saúde; Vacinação; Revisões Sistemáticas como Assunto.

ABSTRACT: Objective: Describe nursing care in the prevention and control of Hepatitis B in Primary Health Care. Methods: It is a systematic review of articles between 2010 and 2020. Using the databases Medline, LILACS and BDENF - Nursing. Results: Nine articles were chosen. Cross-sectional studies were predominant, and Brazil was the principal study site. The nursing cares found were: “Transmission of knowledge about Hepatitis B and Vaccination to the target audience”; “Monitoring patients in relation to their vaccination situations”; “Conducting a screening to assess the need for vaccination”. Conclusion: The nursing roles in primary care to control Hepatitis B were showed at immunization process and the population's awareness through health education. Further studies to discuss different strategies for addressing this disease is emphasized.

KEYWORDS: Nursing Care; Hepatitis B; Primary Health Care; Vaccination; Systematic Reviews as Topic.

1. INTRODUÇÃO

A hepatite é definida por uma inflamação do parênquima hepático que provoca mudanças leves, moderadas ou graves. Frequentemente, é uma infecção silenciosa; contudo, quando sintomática, pode apresentar febre baixa, cefaleia, mal-estar, anorexia, náuseas, vômitos, desconforto no hipocôndrio direito e icterícia. Nas hepatites virais, essa inflamação é causada por vírus dos tipos: A, B, C, D, E. As hepatites B e C são as mais comuns; correm o risco de tornarem-se crônicas - quando a patologia perdura no organismo por mais de seis meses - e ocasionam lesões mais graves ao fígado, como cirrose e câncer¹.

A hepatite B tem como agente causador o vírus HBV. A transmissão dessa doença pode ocorrer por vias horizontal ou vertical, sendo disseminada, principalmente, por vias parenteral e sexual². No Brasil, o vírus HBV foi responsável por 233.027 notificações de casos confirmados de Hepatite B no período de 1999 a 2018, com a hepatite crônica a representando 72,5 % do total de casos com forma clínica identificada³.

Grande parte desses contágios ocorre em populações carentes e/ou que apresentam maior fragilidade social e pessoal - como usuários de drogas ilícitas, profissionais do sexo e moradores de rua. No geral, esses subgrupos sociais têm acesso limitado aos serviços de saúde, e o enfermeiro pode colaborar com essas populações através do reconhecimento de suas particularidades e vulnerabilidades, mediante práticas de prevenção, promoção da saúde e controle, contribuir para cessar a contaminação pelos vírus das hepatites B em nosso planeta⁴.

A vacinação, com o antígeno de superfície do HBV (HBsAg) é a principal medida de prevenção contra a Hepatite B. O Programa Nacional de Imunização (PNI), por meio dos calendários vacinais, assegura a imunização gratuita desde a infância até a fase adulta, com ênfase para os profissionais que comumente possuem risco aumentado para infecção relacionado, comumente, aos processos laborais⁵.

A Enfermagem, no âmbito das competências e habilidades, tem mediado as ações de prevenção e controle dessa infecção, como por exemplo: elaborando métodos de precaução e vigilância; atuando nos bancos de sangue, através da triagem clínica de eventuais doadores de sangue e derivados; agindo nas salas de vacinação e campanhas de imunização; prestando assistência às gestantes e informando sobre a prevenção da transmissão vertical; rastreando casos de

portadores de hepatites virais; e, na assistência terciária, prestando cuidado aos indivíduos com as formas agudas e crônicas dessas infecções e na geração do saber para execução segura de técnicas fundamentadas⁵.

A realização deste estudo buscou responder o seguinte questionamento: “quais as ações desenvolvidas pelo enfermeiro que atua na Atenção Primária à Saúde (APS) diante da Hepatite B, considerando as competências e habilidades requeridas a esse profissional?” Uma revisão sistemática da literatura avaliará as diversas abordagens perante essa doença, a fim de subsidiar estratégias de vigilância à saúde, bem como auxiliar no processo de vigilância epidemiológica. Assim, este trabalho teve como objetivo descrever os cuidados de enfermagem na prevenção e no controle da Hepatite B no âmbito da APS.

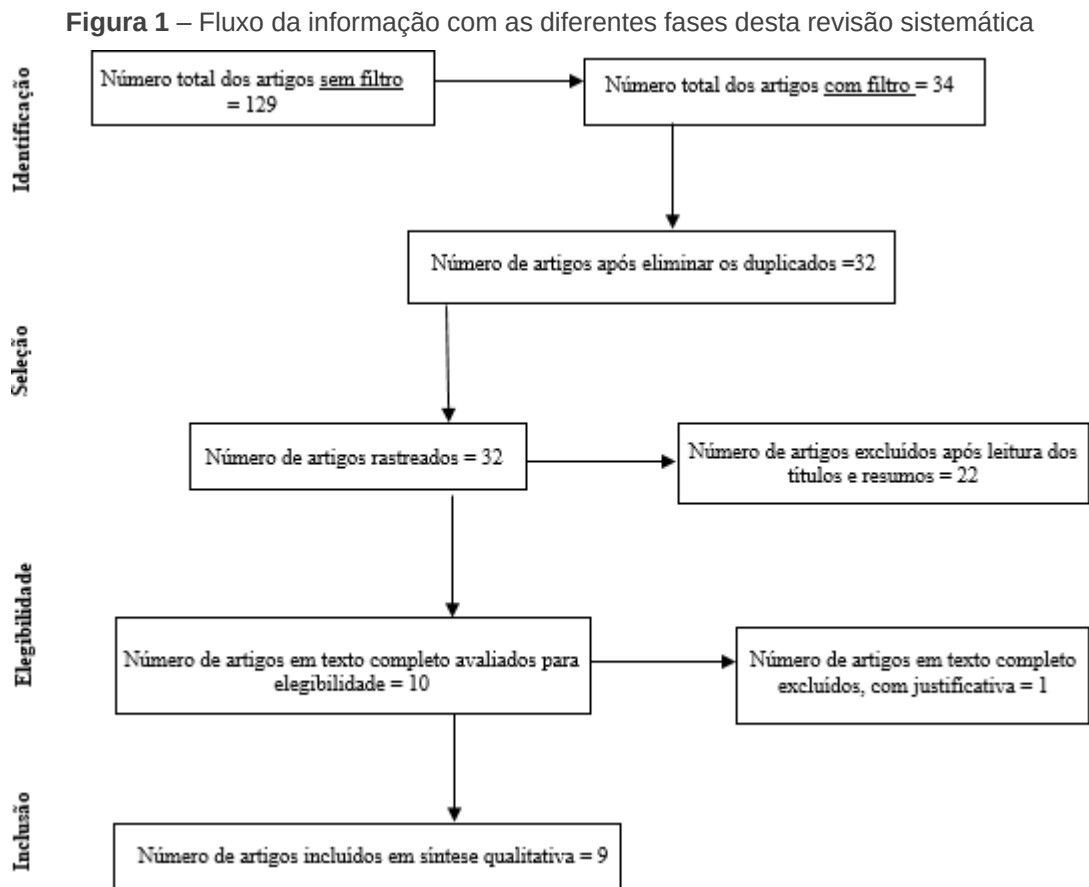
2. METODOLOGIA

Este estudo é uma revisão sistemática que utilizou a metodologia PRISMA como guia⁶. Realizou-se uma busca eletrônica nas bases de dados Medline (National Library of Medicine, Bethesda, MD), LILACS (Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde - Bireme) e BDENF - Enfermagem (Base de Dados de Enfermagem), em abril de 2020. Os descritores “hepatite B”, “cuidados de enfermagem”, “vacinas” e “atenção primária à saúde” foram utilizados como estratégia de busca para identificação dos artigos, através de dois cruzamentos: “hepatite B and cuidados de enfermagem and vacinas”, e “hepatite B and atenção primária à saúde and vacinas”.

A vacinação constitui a medida mais segura de prevenção da hepatite B, pois confere proteção desde o primeiro dia de vida, e está disponível na rede pública de saúde⁷. Por isso, o descritor “vacinas” foi escolhido na busca dos artigos, relacionando-o à atuação da enfermagem.

Os seguintes critérios de elegibilidade foram empregados: artigos em inglês ou português, publicados nos últimos dez anos (entre 2010 e 2020), com textos disponíveis na íntegra. Os artigos com duplicação entre as bases foram identificados e, após a leitura do título e resumo, aqueles que não atendiam aos critérios de elegibilidade ou que se desviavam da temática abordada, foram excluídos. Os artigos restantes foram lidos na íntegra, a fim de selecionar quais seriam elegíveis para este estudo; um artigo foi excluído após a leitura do texto completo, por fuga ao tema. A

figura 1 apresenta os passos referentes à seleção dos artigos.



Fonte: Os Autores.

Para extração dos dados dos artigos, elaborou-se um instrumento contendo as seguintes informações: Autores e ano de publicação, número de participantes, local do estudo, tipo de estudo, tipo de estudo em relação ao tempo, tempo de pesquisa, grupo etário, população e cuidados de enfermagem (contribuição do artigo para atuação da enfermagem).

O critério de escolha dos cuidados de enfermagem utilizados nos estudos baseou-se em ações apresentadas pelos artigos que envolviam a equipe de enfermagem, com participação direta ou indireta desses profissionais na atenção básica.

A análise dos dados foi feita de forma descritiva e realizada em três etapas. Na primeira, os principais pontos elencados pelos autores foram destacados, a fim de caracterizar cada artigo e encontrar particularidades e/ou argumentos em comum com os demais. Na segunda etapa, os estudos foram agrupados de acordo com os cuidados de enfermagem apontados; por fim, cada categoria foi relacionada às

competências e habilidades essenciais ao enfermeiro.

3. RESULTADOS

A Figura 1 contém o fluxograma que retrata o método de identificação e triagem dos estudos. Através dos cruzamentos, o número total de artigos encontrados sem filtro foram cento e vinte e nove; utilizando o filtro, restaram trinta e quatro artigos, e, após eliminar os duplicados, trinta e dois artigos. A partir disso, foi realizada a leitura dos títulos e resumos, sendo excluídos vinte e dois artigos por não se adequarem ao tema ou por estarem indisponíveis na íntegra. Dez estudos foram incluídos para avaliação de elegibilidade, onde um artigo teve como justificativa de exclusão fuga ao tema. Por fim, nove artigos foram incluídos em síntese qualitativa da presente revisão sistemática, pertencentes às bases de dados Medline e LILACS.

Quanto às características gerais (Tabela 1), foi observado que o local de estudo e o tipo de estudo que apresentaram maior predominância entre os artigos selecionados foram Brasil e Transversal, ambos com 44,44 %; o ano que mais recorrentes nas publicações foi 2015. Em relação a população do estudo, analisou-se a predominância de profissionais da área de saúde (33,33 %) e média de participantes dos estudos foi de 282,5, aproximadamente.

Tabela 1 – Características dos estudos sobre os Cuidados de Enfermagem na prevenção e combate da Hepatite B na Atenção Básica, segundo as variáveis selecionadas, publicados entre 2010 e 2020

AUTOR	TIPO DE ESTUDO	LOCAL DO ESTUDO	NÚMERO DE PARTICIPANTES	POPULAÇÃO
Arrelias, et al., 2017	Transversal	Brasil	255	Diabéticos da Atenção Básica
Carvalho, et al., 2015	Transversal	Brasil	90	Crianças
Celikel, et al., 2014	Transversal	Turquia	198	Gestantes
Costa, et al., 2013	Transversal	Brasil	797	Trabalhadores da Atenção Básica
Mukhtar, et al., 2015	Randomizado-	Estados Unidos da América	Não informado no artigo	Trabalhadores da Atenção Básica e seus pacientes adultos
Nyamathi, et al., 2015	Randomizado	Estados Unidos da América	600	Enfermeiros
Nyamathi, et al., 2012	Randomizado	Estados Unidos da América	297	Situação De Rua/ Homens/ Reclusos
Richmond, et al., 2018	Prospectivo	Austrália	Não informado no artigo	População atendida na Atenção Básica
Traldi, et al., 2017	Descritivo seccional e	Brasil	306	Gestantes

Fonte: Os Autores.

Essas ações foram divididas em nove categorias principais - conforme apresentado na Tabela 2, e foram associadas às competências e habilidades requeridas aos enfermeiros para o desenvolvimento de suas atividades durante a análise⁸.

Os principais cuidados de enfermagem apontados foram a “transmissão de conhecimentos sobre a Hepatite B e a vacinação ao público alvo”, utilizada em cinco artigos; o “acompanhamento do cliente com relação a sua situação vacinal”, abordado em três artigos; a “realização da triagem, a fim de avaliar a necessidade de vacinação”, a “a capacitação de profissionais da saúde quanto à Hepatite B”, e a “avaliação da efetividade das campanhas de vacinação para o público alvo”, cada uma citada em dois artigos.

Quatro artigos trouxeram ações únicas em cada um, as quais foram o “registro adequado nos cartões de vacinação”; o “cumprimento das diretrizes recomendadas pelos órgãos nacionais com relação aos cuidados com a vacinação”; a

“intersectorialidade das ações, buscando a integralidade assistencial” e a “biossegurança dos profissionais expostos à Hepatite B e a vacinação como medida de autocuidado”.

Tabela 2 – Principais Cuidados de Enfermagem contidos nos estudos segundo autor e ano de publicação

AUTORES E ANO DE PUBLICAÇÃO	CUIDADOS DE ENFERMAGEM
Arrelias <i>et al.</i> , 2017; Nyamathi <i>et al.</i> , 2015 Richmond <i>et al.</i> , 2018	Acompanhamento do cliente com relação a sua situação vacinal
Mukhtar, <i>et al.</i> , 2015; Richmond <i>et al.</i> , 2018	Realização da triagem, a fim de avaliar a necessidade de vacinação
Carvalho <i>et al.</i> , 2015; Nyamathi <i>et al.</i> , 2015	Capacitação de profissionais da saúde quanto à Hepatite B
Celikel <i>et al.</i> , 2014; Carvalho <i>et al.</i> , 2015; Traldi <i>et al.</i> , 2017; Richmond <i>et al.</i> , 2018; Nyamathi <i>et al.</i> , 2015	Transmissão de conhecimentos sobre a Hepatite B e a vacinação ao público alvo
Nyamathi <i>et al.</i> , 2012; Mukhtar, <i>et al.</i> , 2015	Avaliação da efetividade das campanhas de vacinação para o público alvo
Traldi <i>et al.</i> , 2017	Registro adequado nos cartões de vacinação
Mukhtar, <i>et al.</i> , 2015	Cumprimento das diretrizes recomendadas pelos órgãos nacionais com relação aos cuidados com a vacinação
Nyamathi <i>et al.</i> , 2012	Intersectorialidade das ações, buscando a integralidade assistencial
Costa <i>et al.</i> , 2014	Biossegurança dos profissionais expostos à Hepatite B e a vacinação como medida de autocuidado

Fonte: Os Autores.

4. DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática propôs apresentar os principais cuidados na assistência de Enfermagem relacionados à Hepatite B na APS. Os principais achados dos artigos relacionados aos cuidados de enfermagem encontrados foram: Acompanhamento e registro da situação vacinal^{9,10}; Realização de triagem para avaliar necessidade da vacina^{11,12}; Efetividade das campanhas de vacinação^{11,13}; Transmissão de conhecimentos sobre a hepatite B e vacinas^{10,14,15}; Biossegurança dos profissionais expostos à Hepatite B¹⁶.

Os resultados sistematizados destacaram o repasse de informações em saúde para gestantes durante o pré-natal e o componente educacional dos registros de vacinação^{10,15}. O conhecimento sobre sua condição vacinal promove a conscientização da mulher acerca de seu direito à imunização e da importância desse

procedimento como método preventivo, a fim de evitar patologias que afetem sua saúde e a de seu filho. Entre as ações de combate à Hepatite B definidas pelo Ministério da Saúde no Brasil, a prevenção da transmissão é vista como uma prioridade; para atingir esse objetivo, é necessário aumentar a cobertura vacinal entre meninas e mulheres de 10 a 49 anos e realizar ações preventivas durante o pré-natal. Essas medidas, quando realizadas em conjunto, são efetivas para eliminar a transmissão vertical da infecção³ - o que demonstra conformidade com os achados deste estudo.

Um dos pontos evidenciados nos resultados desta revisão foi o acompanhamento da situação vacinal do usuário com relação à Hepatite B. O esquema de administração - correspondente a três doses, com intervalo de trinta dias entre a primeira e a segunda doses, e de seis meses entre a primeira e a terceira¹⁷ - pode representar um desafio para o enfermeiro, visto que necessita estimular o cliente a retornar à unidade de saúde a fim de completá-lo. Todavia, é preciso lançar mão de diferentes estratégias de intervenções para encorajar a conclusão do esquema, com o intuito de reduzir a morbimortalidade dessa infecção.

Arrelias et al.⁹ definiu o acompanhamento adequado da situação vacinal dos clientes com relação à Hepatite B pelos profissionais de saúde - e em especial, o enfermeiro - como uma das recomendações e prioridades do atendimento na rede de serviços de saúde. A análise de dois estudos de controle randomizados envolvendo grupos em situação de vulnerabilidade social evidenciou que o resultado da educação, combinados a incentivos à vacinação e um acompanhamento cuidadoso pelo enfermeiro, pode revelar uma tendência para o aumento das taxas de conclusão da vacinação da Hepatite B^{13,18}. É importante que o enfermeiro esteja consciente de sua influência com relação às recomendações para a vacinação e o aumento dessas taxas¹⁵.

A análise de dois estudos Mukhtar *et al.*¹¹ e Richmond *et al.*¹², retratam a dificuldade na realização da triagem para detecção do HBV na atenção primária, como, a falta de conhecimentos e interesse dos profissionais em realizar os testes, e enfatizaram a importância da triagem na atenção básica para reduzir a morbidade e mortalidade da infecção não diagnosticada e avaliar a necessidade de vacinação. A adesão às diretrizes de triagem HBV recomendados, definido como o uso de tanto HBsAg e testes de anti-HBs e posteriormente a vacinação de pacientes com HBV-sensíveis (HBsAg- negativo / anti-HBs-negativas, foi visto como uma das medidas a

serem realizadas¹².

A inserção do aconselhamento e da triagem sorológica das hepatites virais na rotina do serviço implica em uma readequação do serviço, reestruturação da rede de referência, matriciamento dos profissionais sobre os modos de transmissão e medidas de controle da doença, interpretação dos marcadores sorológicos, e conhecimento de noções sobre as hepatites que favorecem crenças que muitas vezes dificultam as ações educativas e preventivas¹⁹.

Foi evidenciado em Costa *et al.*¹⁶, um resultado positivo para vacinação em profissionais de nível superior, comparados ao de nível técnico, explicado por trabalhadores que têm contato com instrumentos perfuro cortantes enfrentam maior acidente e riscos, e podem ter sido mais enfaticamente orientados para ser vacinado. Os resultados desse estudo evidenciaram a importância da educação profissional e conhecimento na determinação da vacinação contra hepatite B.

Os trabalhadores da saúde são os mais susceptíveis a contrair o vírus da hepatite B, por isso, a importância da biossegurança com uso de EPIs e da vacinação na proteção do profissional, paciente e família. Além da vacinação, adesão às medidas de precaução padrão e cautela pelos trabalhadores são fundamentais para evitar a transmissão do HBV nos serviços de saúde, não só com vistas aos próprios, mas também a proteção de seus pacientes e parentes²⁰. É essencial medidas de apoio e prevenção aos profissionais de saúde, como a educação e o treinamento da biossegurança.

Os cuidados de enfermagem levantados pelos artigos mostraram a importância do acompanhamento da situação vacinal do indivíduo com relação à Hepatite B e a adequação das ações de forma a atender às necessidades da população, estando articuladas junto à equipe multiprofissional. Ademais, a atuação do enfermeiro como agente educador para a prevenção de agravos e promoção da saúde torna-se evidente, visto que o processo educativo é um meio transformador de práticas e comportamentos socioambientais, enfatizando o desenvolvimento da autonomia e da qualidade de vida do indivíduo, bem como da comunidade²¹.

Para que a assistência de Enfermagem seja realizada de forma eficaz, é necessário, essencialmente, que o enfermeiro esteja capacitado para obter, interpretar e agrupar os dados coletados e, posteriormente, planejar as intervenções a serem feitas, implementá-las e avaliá-las conforme o seu julgamento clínico²². O desenvolvimento do conhecimento necessário a essas ações têm início durante a

graduação, mediante a um processo teórico-prático²³.

As Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Enfermagem (DCN/ENF) descrevem que a formação do enfermeiro tem por objetivo dotar esse profissional dos conhecimentos básicos para o exercício das seguintes competências e habilidades gerais, inerentes a esse profissional: Atenção à saúde, tomada de decisões, Comunicação, Liderança e Educação permanente⁸.

O significado do termo competência está relacionado ao saber e fazer com qualidade, o que demandar á habilidades técnicas e de raciocínio crítico importantes a fim de que os problemas sejam identificados e as melhores práticas em saúde sejam estabelecidas mediante o cuidado técnico-científico da enfermagem. Assim, no exercício das competências e habilidades relativas à Atenção em Saúde, os profissionais devem estar aptos a prestar cuidados frente às ações de prevenção, promoção ereabilitação da saúde, nos níveis individual e coletivo²⁴.

No estudo, foram identificadas algumas competências e habilidades do enfermeiro diante dos cuidados de enfermagem na APS no combate a hepatite B, foram elas: Comunicação, Atenção à saúde, Educação Permanente.

Um dos artigos analisados neste estudo apontou deficiências na comunicação, ou seja, no repasse de informações pelos profissionais de saúde aos participantes do estudo - reforçando a relevância de práticas educativas adequadas à população -, e que o técnico de enfermagem foi o profissional que mais esclareceu as dúvidas existentes¹⁴. A educação em saúde é uma das atribuições do enfermeiro que atua na Atenção Básica (AB) e requer do profissional a habilidade de desenvolver uma boa comunicação; para tal, o enfermeiro deve ser acessível, utilizando abordagens de acordo comàs necessidades do público alvo²⁵.

A transmissão de conhecimentos a um público alvo perpassa pela preparação, atualização e busca continuada em torno da temática. Por isso, é importante frisar a necessidade da Educação permanente, visto que ela compreende a capacidade do profissional em aprender de forma contínua, tendo responsabilidade e compromisso com sua educação. O enfermeiro, como coordenador do trabalho da equipe de enfermagem, também é responsável por esse processo⁸.

Os resultados desta pesquisa tiveram restrições quanto ao reconhecimento das ações desenvolvidas pelos enfermeiros, pois alguns artigos faziam menção a profissionais de saúde no geral, sinalizando a importância de desenvolver trabalhos que descrevem especificamente da equipe de Enfermagem. A baixa cobertura

associada ao esquema de vacinal incompleto levantados nos estudos demonstraram a importância da relevância da assistência de Enfermagem no que se refere às ações de prevenção da Hepatite B.

Outras limitações deste estudo deram-se pela variedade das faixas etárias e das características dos participantes dos artigos - o que impossibilitou compará-los de acordo com os resultados encontrados. A escassez de artigos nacionais relacionados à temática não permitiu a análise da situação no Brasil, bem como o cotejo com outros países.

Os achados desta revisão destacaram que a atuação do enfermeiro na APS com relação à Hepatite B está associada ao processo de imunização - englobando desde a administração da vacina até a investigação de anticorpos contra a doença - e à conscientização da população através da educação em saúde. Isso ocorre devido à importante função que os profissionais de Enfermagem desempenham no Programa Nacional de Imunização (PNI), e a relevância que a prática educativa possui a fim de melhorar as condições de saúde da comunidade. Ressalta-se a necessidade da elaboração de mais estudos nacionais que discutam diferentes estratégias de abordagem da Hepatite B no âmbito da APS, e que evidenciem o papel da equipe de Enfermagem nesse processo.

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Coordenação-Geral de Desenvolvimento da Epidemiologia em Serviços. Guia de Vigilância em Saúde: volume único [recurso eletrônico]. 3ª. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2019 [citado 2020 jun 30]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_3ed.pdf
2. Gonçalves NV, Miranda CSC, Guedes JA, Silva LCT, Barros EM, Tavares CGM, Palácios VRCM, Costa SBN, Oliveira HC, Xavier MB. Hepatites B e C nas áreas de três Centros Regionais de Saúde do Estado do Pará, Brasil: uma análise espacial, epidemiológica e socioeconômica. Cad Saúde Colet [internet]. 2019 Jan-Mar [citado 2020 jun 30]; 27(1). Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1414-462X2019000100001
3. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância Epidemiológica em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico
4. - Hepatites Virais [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2019 [citado 2020 jun 29] 50(17). Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2019>
5. Teles SA. Hepatites Virais: um desafio para enfermagem. Rev. Bras. Enferm. [Internet]. 2017 Abr [citado 2020 Jun 29]; 70(2):231-232. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-71672017000200231&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167.2017700201>.
6. Souza FO, de Araújo TM. Occupational exposure and hepatitis B vaccination among health care workers. Rev Bras Med Trab [Internet]. 2018 Mar [citado 2020 jun 29] 1;16(1):36-43. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7104817/>. doi:10.5327/Z1679443520180091.
7. Galvão, TF, Pansani, TDSA, Harrad, D. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. Epidemiol Serv Saude [Internet]. 2015 Abr-Jun [citado 2020 Jun];24(2), 335-342. Disponível em: <https://doi.org/10.5123/S1679-49742015000200017>
8. Carvalho LRB, Cruz JN, Coelho LS, Carvalho HEF, Lima HRC, Almeida CAPL. Prevenção da hepatite B: formação e atuação do enfermeiro da Estratégia Saúde da Família. Rev. Pre. Infec e Saúde [Internet] 2015 [citado 2020 jul 05];1(2):83-90. Disponível em: <http://www.ojs.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/4114/pdf>
9. Brasil. Ministério da Educação. Conselho Nacional de Educação. Câmara de Educação Superior. Resolução CNE/CES N. 3, de 07 de novembro de 2001. Institui as Diretrizes Curriculares Nacionais do Curso de Graduação em Enfermagem. Diário Oficial da República Federativa da União. Brasília, 09 nov. 2001. Seção 1, p. 37.

10. Arrelias CCA, Bellissimo-Rodrigues F, Lima LCL de, Rodrigues FFL, Teixeira CR de S, Zanetti ML. Vacinação em pacientes com diabetes mellitus na atenção primária à saúde: cobertura e fatores associados. *Rev. Gaúcha Enferm.* [Internet]. 2017 [citado 2020 jun 29]; 38 (3): e66012. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-14472017000300420&lng=en.
11. Traldi MC, Teleck CF, Teixeira JQ, Fonseca MRC da C. Conformity between immunization records in prenatal charts and vaccine conditions of pregnant women seen in public health services of Jundiaí-SP. *Biosci. J.* [Internet]. 24 mai 2017 [citado 2020 jun 29];33(3). Disponível em: <http://www.seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/article/view/35696>
12. Mukhtar NA, Toy BC, Burman BE, Yu A, Chen AH, Berman P, Nguyen T, Chan D, HammerH, McCulloch CE, Khalili M. Assessment of HBV preventive services in a medically underserved Asian and Pacific Islander population using provider and patient data. *J Gen Intern Med.* [internet] 2015 Jan ;30(1):68-74. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4284271/>. doi: 10.1007/s11606-014-3057-9.
13. Richmond JA, Sasadeusz J, Temple-Smith M. The Role of Primary Health Care in Hepatitis B Testing and Management: A Case Study. *J Community Health.*[internet] 2018 Fev [citado 2020 jul 29];43(1):38-47. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28643212/>. doi: 10.1007/s10900-017- 0385-9.
14. Nyamathi AM, Marlow E, Branson C, Marfisee M, Nandy K. Hepatitis A/B vaccine completion among homeless adults with history of incarceration. *J Forensic Nurs* [internet] Mar 2012 [citado 2020 jul 29];8(1):13-22. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3359373/>. doi:10.1111/j.1939-3938.2011.01123x.
15. Carvalho IVRL de, Oliveira EAR, Lima LH de O, Formiga LMF, Silva AKA da, Rocha SS da. Conhecimento das mães a respeito das vacinas administradas no primeiro ano de vida. *RBCS* [Internet]. 16º de março de 2016 [citado 2020 jul 29];19(3):205-10. Disponível em: <https://periodicos.ufpb.br/ojs/index.php/rbcs/article/view/15885>
16. Celikel A, Ustunsoz A, Guvenc G. Determination of vaccination status of pregnant women during pregnancy and the affecting factors. *J Clin Nurs.* Ago 2014 [citado 2020 jul 29];23(15-16):2142-50. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23815510/>. doi: 10.1111/jocn.12351.
17. Costa FM da, Martins AME de BL, Santos NPE dos, Veloso DN de P, Magalhães VS, Ferreira RC. Is vaccination against hepatitis B a reality among Primary Health Care workers? *Rev. Latino-Am. Enfermagem* [Internet]. Fev 2013 [citado 2020 Jun 29]; 21 (1): 316-324. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692013000100005&lng=en. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692013000100005>.

18. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. [citado em 29 jun 2020]. 176 p. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf
19. Nyamathi A, Salem BE, Zhang S, Farabee D, Hall B, Khalilifard F, Leake B. Nursing case management, peer coaching, and hepatitis a and B vaccine completion among homeless men recently released on parole: randomized clinical trial. *Nurs Res*. Mai-Jun 2015[citado 2020 jun 07];64(3):177-89. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4418035/>. doi: 10.1097/NNR.0000000000000083. PMID: 25932697; PMCID: PMC4418035
20. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de aconselhamento em hepatites virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2005. 52 p. [citado 2020 jun 07]. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/politicas/hepatites_aconselhamento.pdf
21. Gir E, Netto JC, Malaguti SE, Canini SRMS, Hayashida M, Machado AA. Accidents with biological material and immunization against hepatitis B among students from the health area. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. [periódico na Internet]. 2008. [citado 2020 jul 07]; (3):401-6. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-
22. Araújo WA, Assunção MLB, Araújo IS, Temoteo RCA, Souza EC, Almeida GS, Carvalho FO, Feitosa ANA. "Educação em saúde na Estratégia Saúde da Família: contribuições práticas do enfermeiro." *Enfermagem Brasil* [Internet]. 2018 [citado 2020 jun 07]; 17(6):645-53 Disponível em: <https://doi.org/10.33233/eb.v17i6.2231>
23. Conselho Federal de Enfermagem (COFEN). Resolução COFEN Nº 358/2009, de 15 de outubro de 2009. Dispõe sobre a Sistematização da Assistência de Enfermagem e a implementação do Processo de Enfermagem em ambientes, públicos ou privados, em que ocorre o cuidado profissional de Enfermagem, e dá outras providências. Brasília, DF, v. 15, 2009. [citado 2020 maio 08]. Disponível em: http://www.cofen.gov.br/resoluco-cofen-3582009_4384.html
24. Costa MHA, Devecchi TAR, Fernandes VA, Silva MAXM, Assis MA. Julgamento clínico em Enfermagem: a contextualização do desenvolvimento de competências e habilidades. *Rev Univap on line* [Internet]. 2016 [citado 2020 mai 08]; 22(40):68. Disponível em: <https://revista.univap.br/index.php/revistaunivap/article/view/1665> doi: <http://dx.doi.org/10.18066/revistaunivap.v22i40.1665>
25. Vieira MA, Souto LES, Souza SM, de Almeida Lima C, da Silva Ohara CV, De Domenico EBL. Diretrizes Curriculares Nacionais para a área da enfermagem: o papel das competências na formação do enfermeiro. *Renome* [on-line] 2016 [citado 2020 Maio 28]; 5(1):105-21. Disponível em:

<http://www.renome.unimontes.br/index.php/renome/article/view/102>.

26. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 2.436, de 21 de setembro de 2017. Aprova a Política Nacional de Atenção Básica, estabelecendo a revisão de diretrizes para a organização da Atenção Básica, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil: seção 1, Poder Executivo, Brasília, DF, n. 202, p. 1, 20 out. 2017.

CAPÍTULO 05

PERFIL DOS USUÁRIOS DE SOMATROPINA EM UNIDADE BÁSICA DE SAÚDE

Alessandra Bontorim de Souza

Mestra em Bioengenharia

Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos – Humanitas

Endereço: Av. Brg. Faria Lima, 811 - Putim, São José dos Campos – SP

E-mail: Alessandra.souza@humantas.edu.br

Alessandra Lorenti Ribeiro

Mestre em ginecologia e obstetrícia pela santa casa de São Paulo Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos – Humanitas

Endereço: Av. Brg. Faria Lima, 811 - Putim, São José dos Campos – SP

E-mail: Alessandra.ribeiro@humanitas.edu.br

Anne Josiele Alves Dantas

Superior incompleto

Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos - Humanitas

Endereço: Rua Epaminondas de Paula Freitas, 145, Jardim América, São José dos Campos – SP

E-mail: anne.josiele@hotmail.com

André Campos Benedetti

Bacharel em Ciência e Tecnologia - UNIFESP SJC.

Acadêmico de Medicina - Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos – Humanitas Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos - Humanitas

Endereço: Av. José Pinto da Cunha, 481. Residencial Flamboyant, São José dos Campos.

E-mail: benedetti10_93@hotmail.com

Giullia Nishimori

superior incompleto

Instituição de atuação atual: Humanitas

Endereço: Avenida José Pinto da Cunha, 481 Bloco A apto 128, Residencial Flamboyant, São José dos Campos

E-mail: giullia_n@yahoo.com.br

Heitor Henrique Dias

Superior Incompleto

Instituição de atuação atual: Faculdade de Ciências Médicas de São José dos Campos – Humanitas

Endereço: Avenida José Pinto da Cunha, 481, Residencial Flamboyant, São José dos Campos - SP, 12227-779

E-mail: heitorhd@hotmail.com

Isabela S de Oliveira

Superior Incompleto

Instituição de atuação atual: UNAERP - Universidade de Ribeirão Preto

Endereço: Av Leão XIII, 1700 - apto 44 Ribeirânia, 14096-190, Ribeirão Preto - SP
E-mail: isaaoliveiraa.1@gmail.com

Isis Akiko Yamashita

Acadêmica de Medicina
Instituição de atuação atual: Humanitas
Endereço: rua Jesus Garcia n51, apto 23B - São José dos Campos
E-mail: isis.yamashita@hotmail.com

Julia Coletti

Superior Incompleto Humanitas
Endereço: R. Armando Ap. Cezarino (antiga rua 15), 90, Reserva Real, Paulínia/ SP
E-mail: Juliacoletti2@gmail.com

Juliana Fernandes de Almeida

Superior Incompleto (Medicina)
Instituição de atuação atual: Humanitas
Endereço: R. esperança, 227, apto 1302, vila adyana, São José dos Campos/SP, 12243700
E-mail: juju_p4@hotmail.com

Maura Felissa Neves Silvério Da Silva

Acadêmica de Medicina
Instituição de atuação atual: Humanitas
Endereço: Estrada municipal do roncágua, 450 casa 241 - Valinhos/SP
E-mail: maurafelissa@hotmail.com

Victoria Calderon Faria Felipe

Superior Incompleto Humanitas
Endereço: Rua Siria 65 AP 115 - Jardim Oswaldo Cruz. São José dos Campos
E-mail: victoriacalderon_@hotmail.com

Giovanna Saraceni Tecelão

Formação acadêmica: Ensino Superior Incompleto
Instituição de atuação atual: Humanitas
Endereço: Av. das curruíras, 275 ap 114
E-mail: giovanna.stecelao@hotmail.com

RESUMO: O artigo descreve sobre a utilização do hormônio do crescimento na rede pública de saúde da cidade de São José dos Campos, SP. O hormônio do crescimento é secretado pela hipófise anterior e sua principal função é promover o crescimento de todo o corpo através da sua ação interventiva na formação proteica, multiplicação celular e diferenciação celular. O hormônio apresenta como principais estímulos de liberação o sono, a hipoglicemia, refeições ricas em proteínas, estresse (dor, calor e ansiedade), exercícios e outros agentes (serotonina, estrógenos, adrenalina, entre outros). Na rede pública de saúde a oferta deste hormônio segue um processo sistematizado para a oferta à população. Este artigo apresenta resultados relacionados ao perfil do usuário do hormônio do crescimento em uma unidade básica de saúde.

PALAVRAS-CHAVE: Hormônio do crescimento; Metabolismo; Deficiência de hormônio; Terapêutica com somatropina e crescimento.

ABSTRACT: The article describes the use of growth hormone in the public health network of the city of São José dos Campos, SP. The growth hormone is secreted by the anterior pituitary gland and its main function is to promote the growth of the whole body through its intervening action in protein formation, cellular multiplication and cellular differentiation. The hormone's main stimuli of release are sleep, hypoglycemia, protein- rich meals, stress (pain, heat and anxiety), exercises and other agents (serotonin, estrogens, adrenaline, among others). In the public health network the supply of this hormone follows a systematized process for the supply to the population. This article presents results related to the user profile of the growth hormone in a basic health unit.

KEYWORDS: Growth hormone; Metabolism; Hormone deficiency; Somatropin therapy and growth.

1. INTRODUÇÃO

A saúde no Brasil através da Constituição de 1988, tornou-se um dever do Estado e um direito de todo cidadão, sendo ofertado à população políticas públicas sociais e econômicas. A definição da saúde como um direito social aplicando os princípios de universalidade, integralidade e equidade facilitaram o acesso de alguns tratamentos de alto custo que são imprescindíveis para uma boa evolução dos pacientes (3).

No contexto dos princípios, entende-se que a população tem o direito de acesso aos serviços das redes primárias, secundárias e terciárias, ou seja, a promoção, prevenção e a recuperação da saúde. A partir deste princípio tornou-se mais fácil o acesso aos tratamentos com medicações de alto custo onde através deste mecanismo a integralidade se faz mais presente com equidade de oferta (7).

A assistência farmacêutica do Ministério da Saúde coloca à disposição inúmeros componentes de alto custo ao acesso daqueles que seguem criteriosamente os protocolos instituídos. Dentre esses componentes encontra-se o hormônio do crescimento, para a realização da terapêutica recomendada pelo médico em casos onde há a sua deficiência (9).

O tratamento com o hormônio do crescimento é aplicado onde ocorrem déficit de produção evidenciada em exames laboratoriais, bem como manifestações clínicas de diminuição de marcadores de formação óssea, reabsorção óssea, redução da massa e força musculares (10).

Os dados disponíveis sobre a prevalência de pessoas com insuficiência do hormônio do crescimento no Brasil são insuficientes, estima-se que mais de 2.726 crianças menores de 16 na Inglaterra e 162 no País de Gales possuem esta deficiência. Nos Estados Unidos a incidência é de 1 para cada 3480 nascidos vivos. (9).

O Hormônio de Crescimento (GH) é secretado pela hipófise anterior que está localizada na sela túrsica na base do cérebro e tem cerca de 1 cm de diâmetro. Ele é composto por uma cadeia média de 191 aminoácidos, secretado de maneira pulsátil, modulado por vários fatores, tais como: hormônio hipotalâmico liberador de GH (GHRH), hormônio hipotalâmico inibidor da secreção de GH (somatostatina – SM), grelina, glicocorticoides, ácidos graxos, glicose, insulina, hormônios esteroides, estado nutricional, composição corporal e idade (5).

A principal função desencadeada por este hormônio é a promoção do crescimento por todo corpo, através da sua ação interventiva na formação proteica, multiplicação celular e diferenciação celular (PÓVOA, 2010). A produção dos fatores hipotalâmicos sofre influência direta de várias regiões cerebrais por meio de vias alfa e beta adrenérgicas, dopaminérgicas e colinérgicas. Este hormônio (GH) é muito importante nos períodos da infância e puberdade, pelo crescimento e maturação, presente em todos os ciclos da vida

Ele é um dos hormônios mais estudados pela ciência, devido a sua importância no metabolismo corporal. Quanto aos lipídeos, demonstram que o GH aumenta o processo de lipólise que, por consequência, eleva a concentração sanguínea de ácidos graxos. Adicionalmente, o GH promove acréscimos na conversão dos ácidos graxos em acetil-coenzima. Outra função muito importante da somatotropina é que ela reduz a atividade da cortisona redutase, levando a inativação do cortisol principalmente no fígado e no tecido adiposo (4).

A deficiência do hormônio do crescimento (DGH) ocorre em algumas crianças não com muita frequência, geralmente na população geral 1:4.000 e 1:10.000, população de baixa estatura normal 3:10.000 e no retardo constitucional do crescimento 100:10.000 (9).

O diagnóstico em criança é realizado através do exame laboratorial e clínico, considerando seu histórico, antecedentes e exame físico. A criança diagnosticada com déficit de somatotropina apresenta estatura abaixo da esperada pela altura dos pais, segmentos corpóreos proporcionais, e uma velocidade de crescimento baixa para sua idade cronológica, podendo ocasionar retardo significativo ósseo esquelético (ABUCHAM, 2003).

Para a reposição do hormônio do crescimento recorre-se a terapia com GH humano obtido por tecnologia do DNA recombinante. O tratamento visa a normalização da velocidade do crescimento linear nos períodos da infância e adolescência, dependendo da dose utilizada, o período de início do tratamento, do seu estado nutricional e da resposta do paciente a esta terapêutica (9).

A eficácia do tratamento será mensurada ao término da puberdade, onde ela deverá apresentar um ganho na estatura. O monitoramento da dosagem a ser administrada na criança deverá acompanhar a velocidade de crescimento apresentada de 4 em 4 meses (ABUCHAM, 2003). O GH é administrado via subcutânea diariamente seguindo os protocolos da Sociedade de Endocrinologia (9).

A cidade de São José dos Campos atualmente conta com uma população de 629.921 habitantes, sendo que na região do Parque Interlagos, situado na região sul desta cidade há 18.965 habitantes (6). A prefeitura de São José dos Campos disponibiliza um fluxo de atendimento para ofertar medicação de alto custo para a população, que se organiza a partir da atenção primária na UBS. Em se tratando da somatropina, o médico preenche os formulários necessários que são exigidos pelo Estado e os entrega para o munícipe, este os encaminha para a UBS, que posteriormente destina para a análise de técnicos. Após a validação do processo pelo Estado a medicação é encaminhada ao município para a distribuição por meio da farmácia central (2).

2. MATERIAL E MÉTODOS

Estudo descritivo transversal realizado por meio de coleta de dados em prontuários e no sistema de atendimento municipal de Saúde (SAMS) da prefeitura disponíveis na UBS.

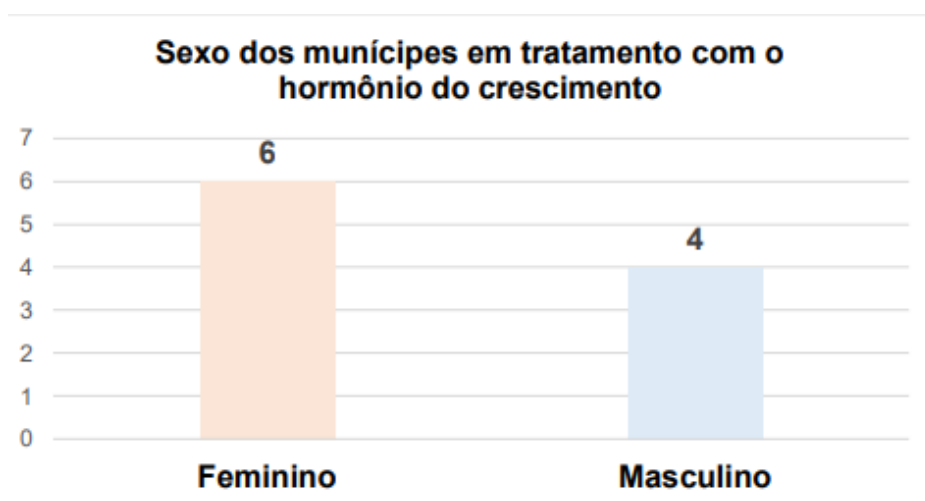
A coleta de dados para esta pesquisa ocorreu no mês de agosto de 2018, na Unidade Básica de Saúde do Parque Interlagos na cidade de São José dos Campos – São Paulo. Foram examinados os prontuários dos usuários do hormônio do crescimento e verificado no Sistema de Informação da Prefeitura. Foi considerado o período de 1 ano para a realização das buscas, compreendendo agosto de 2017 a agosto de 2018 da totalidade de processos recebidos pela UBS. Os dados foram armazenados em forma de planilha do sistema Excel, e posteriormente elaborados os gráficos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir da análise dos prontuários e da verificação no sistema de informação da prefeitura, identificou-se que no momento encontram-se em utilização do hormônio do crescimento 10 munícipes na abrangência do Parque Interlagos. Deste total de munícipes foram encontrados os seguintes dados: 6 são do sexo feminino e 4 do sexo masculino; as idades destes encontram-se entre os 5 a 15 anos, as comorbidades em maior número de ocorrência são as gastro intestinais seguida pelas dermatológicas. As comorbidades gastrointestinais apresentadas foram: parasitose, constipação,

enterorragia, gastroenterite, diarreia, dor abdominal, hemorragia, gastroenterite. As comorbidades dermatológicas apresentadas foram: abscesso pele, furúnculo, antraz cutâneo, dermatite atópica, lesão pele.

Gráfico 1 – Apresenta o sexo dos munícipes em uso de somatropina.



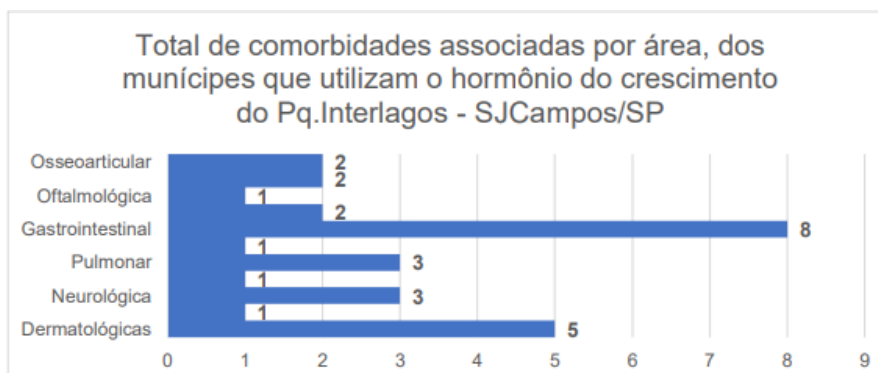
Fonte: Os Autores.

Gráfico 2 – Distribuição das idades dos munícipes em uso de somatropina.



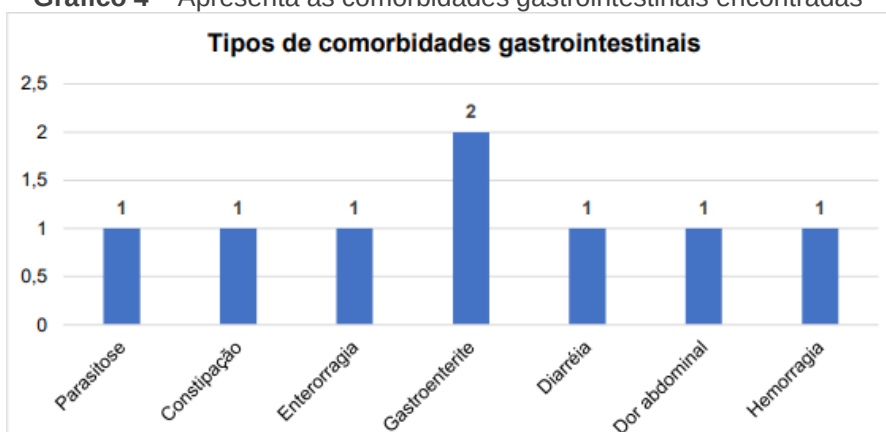
Fonte: Os Autores.

Gráfico 3 – Apresenta a totalidade das comorbidades associadas por área.



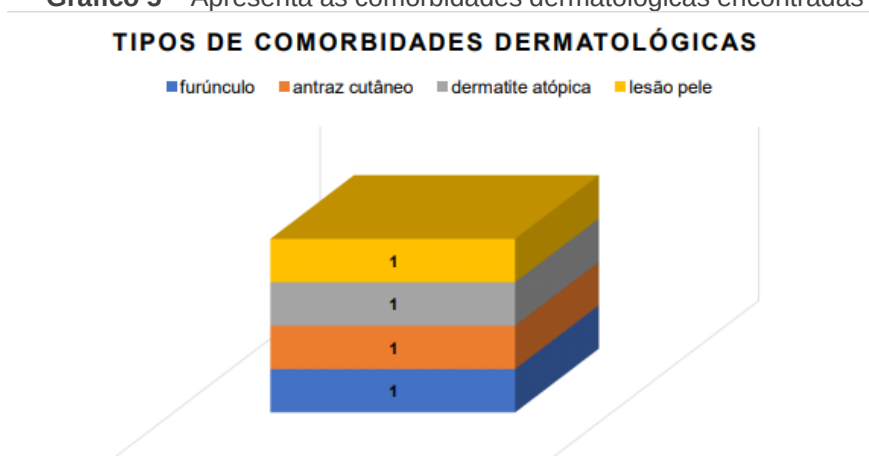
Fonte: Os Autores.

Gráfico 4 – Apresenta as comorbidades gastrointestinais encontradas



Fonte: Os Autores.

Gráfico 5 – Apresenta as comorbidades dermatológicas encontradas



Fonte: Os Autores.

Como verificamos nos resultados foi possível observar que o perfil dos usuários de somatotropina na Unidade Básica de Saúde do Parque Interlagos demonstra uma maior ocorrência no sexo feminino. As idades apresentadas encontram-se entre 5 a 15 anos. As comorbidades associadas de maior prevalência foram as gastro

intestinais e as dermatológicas para o grupo de 10 munícipes encontrados nas buscas descritas na metodologia. A quantidade de munícipes tratados na menor idade, ou seja entre os 5 e os 13 anos estão dentro da indicação de tratamento para o melhor período de idade, caracterizado pelo período anterior à puberdade, onde o resultado da terapia hormonal será mais eficiente (1).

4. CONCLUSÃO

O perfil do usuário de somatropina apresentado pelas buscas realizadas, reflete em um grupo heterogêneo, onde 4 dos munícipes encontram-se no período da puberdade e 6 no período da infância. Como o hormônio do crescimento tem sua eficácia comprovada anteriormente à puberdade, conclui-se que esta mostra estudada responde às orientações endocrinológicas para esta terapêutica. As comorbidades associadas apresentadas pelo grupo que são as gastrointestinais e as dermatológicas, corresponde às manifestações clínicas apresentadas em consulta médica na UBS.

REFERÊNCIAS

1. ABUCHAM, Julio *et al.* Terapia de reposição hormonal no hipopituitarismo. Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia, 2003.
2. BRASIL. Ministério da Saúde (MS) Portaria SAS/MS nº 110, de 10 de março de 2010
3. CONTI, Marcela de Andrade. Avaliação das demandas judiciais por acesso a medicamentos no Distrito Federal. 2015.
4. CRUZAT, Vinicius Fernandes *et al.* Hormônio do crescimento e exercício físico: considerações atuais. Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas/Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v. 44, n. 4, p. 549-562, 2008.
5. GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Text book of medical physiology. 11 th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2006.
6. IBGE. *et al.* Pesquisa nacional por amostra de domicílios: Síntese de Indicadores-2010. ibge, 2010.
7. MARQUES, Cristina Mariana Almendra da. Tratamento da deficiência de somatropina no adulto. 2016. Dissertação de Mestrado.
8. MEDEIROS, Rômulo José Dantas; DE SOUSA, Maria do Socorro Cirilo. Compreendendo o hormônio do crescimento nos âmbitos da saúde, desenvolvimento e desempenho físico. Conexões, v. 6, n. 3, p. 68-77, 2008.
9. PENHA, Julio Cesar Queiroz *et al.* Identificação de hormônio de crescimento recombinante para uso humano por cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas sequencial. 2015.
10. PÓVOA, Guilherme; DINIZ, Lucia Martins. O Sistema do Hormônio de Crescimento: interações com a pele. An Bras Dermatol, v. 86, n. 6, p. 1159-1165, 2011.

CAPÍTULO 06

SÉRIE DE WILLIAMS ADAPTADA ASSOCIADA AO TREINAMENTO RESISTIDO:
ANÁLISE DO QUADRO DA DOR LOMBAR EM UMA PACIENTE IDOSA.

Camila de Nazaré Dias Cardoso

Graduando em Educação Física pela Universidade Paulista (UNIP)
Laboratório de Exercício Resistido e Saúde (LERES), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), Campus III
Endereço: Avenida João Paulo II, 817, Marco, Belém – PA, Brasil
E-mail: camiladias.ef@gmail.com

Julio Antônio Lôpo da Silva

Graduando em Educação Física pela Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Laboratório de Exercício Resistido e Saúde (LERES), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), Campus III
Endereço: Avenida João Paulo II, 817, Marco, Belém – PA, Brasil
E-mail: Loppojulio19@gmail.com

Adrian Victor Lima Tenório

Graduando em Educação Física pela Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Laboratório de Exercício Resistido e Saúde (LERES), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), Campus III
Endereço: Avenida João Paulo II, 817, Marco, Belém – PA, Brasil
E-mail: adrvictor@outlook.com

Danielle da Costa Cardoso

Graduada em Educação Física pela Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Laboratório de Exercício Resistido e Saúde (LERES), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), Campus III
Endereço: Avenida João Paulo II, 817, Marco, Belém – PA, Brasil
E-mail: danilleuepa.leres@gmail.com

Emanuely Etelvina de Paula Azevedo

Graduando em Educação Física pela Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Laboratório de Exercício Resistido e Saúde (LERES), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), Campus III
Endereço: Avenida João Paulo II, 817, Marco, Belém – PA, Brasil
E-mail: manuazevedo@hotmail.com

Eduarda Elisa Martins Amaral

Graduando em Educação Física pela Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Laboratório de Exercício Resistido e Saúde (LERES), Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), Campus III
Endereço: Avenida João Paulo II, 817, Marco, Belém – PA, Brasil
E-mail: Dudaelisa46@gmail.com

Felipe Costa da Gama

Graduando em Educação Física pela Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Laboratório de Exercício Resistido e Saúde (LERES), Centro de Ciências Biológicas
e da Saúde (CCBS), Campus III
Endereço: Avenida João Paulo II, 817, Marco, Belém – PA, Brasil
E-mail: fgama4@gmail.com

Fran Riera Brotas

Graduando em Educação Física pela Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Laboratório de Exercício Resistido e Saúde (LERES), Centro de Ciências Biológicas
e da Saúde (CCBS), Campus III
Endereço: Avenida João Paulo II, 817, Marco, Belém – PA, Brasil
E-mail: fran.brotas@hotmail.com

Kaian Corrêa Duarte

Graduando em Educação Física pela Universidade do Estado do Pará (UEPA)
Laboratório de Exercício Resistido e Saúde (LERES), Centro de Ciências Biológicas
e da Saúde (CCBS), Campus III
Endereço: Avenida João Paulo II, 817, Marco, Belém – PA, Brasil
E-mail: kaiank98@hotmail.com

Evitom Côrrea de Sousa

Doutor em Ciências da Reabilitação pela Universidade Nove de Julho (UNINOVE),
Coordenador do Laboratório de Exercício Resistido e Saúde (LERES), Centro de
Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS), Campus III
Endereço: Avenida João Paulo II, 817, Marco, Belém – PA, Brasil
E-mail: evitomuepa@gmail.com

RESUMO: O objetivo da pesquisa foi avaliar o grau de dor pela Escala Visual Analógica (EVA) antes e após a aplicação da Série de Williams Adaptada (SWA) aliada ao Treinamento Resistido (TR). A amostra foi constituída de uma paciente idosa de 83 anos, acometida de artrose e osteoporose lombar. O teste de EVA foi realizado antes e após as 9 sessões. Com o TR houve diminuição no nível de dor.

PALAVRAS-CHAVE: Série de William.

1. INTRODUÇÃO

A dor lombar (DL) pode ser gerada por um estresse mecânico localizado na região entre o último arco costal e a prega glútea causando desconforto, e até mesmo incapacidade (CARGNIN *et al.*, 2019). Segundo Zulamar (2019), a DL “faz parte de uma doença ocupacional que constitui um problema de saúde pública mundial devido a sua alta prevalência. Afeta todas as faixas etárias e níveis socioeconômicos e requer promoção, educação e prevenção, não apenas a reabilitação da saúde com iniciativas globais eficazes”.

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), aproximadamente 11,9 % da população mundial sente algum tipo de dor lombar, e no Brasil, ela é a segunda condição de saúde mais prevalente, afetando 13,5 % da população (IBGE, 2010). Embora a sua etiologia seja multifatorial, o estresse mecânico é um dos fatores significativos na causa de dor, dentre essas causas, as mais comuns são: levantamento impróprio, má postura, falta de exercícios regulares, hérnias de disco, ciática, artrite, osteoporose, entre outras (FURTADO *et al.*, 2014).

Na abordagem terapêutica, para alívios dos sintomas e tratamento, tem sido utilizado, comumente, abordagens medicamentosas e não medicamentosas como alongamentos, fortalecimento, relaxamento e agentes térmicos. Nesse sentido, a Série de Williams (SW) apresenta-se como uma alternativa viável para esse fim. A SW é um conjunto de exercícios, os quais buscam o alongamento e estabilização da região toracolombar pela realização de movimentos voluntários (SILVA *et al.*, 2020). A SW desenvolvida pelo professor Doutor Paul Williams, que publicou o seu primeiro programa de exercício em 1937 para pacientes com dor posterior crônicas, devido a doenças de disco degenerativas (RODRIGUES, 2002). Para fins desse trabalho, utilizamos a SW original e realizamos algumas adaptações, por este motivo denominamos SW Adaptada (SWA).

A SWA, concomitante com o treinamento resistido (TR), uma modalidade de exercício físico, o qual utiliza pesos livres, máquinas, peso corporal e outras formas de equipamentos, promove melhora da flexibilidade e fortalecimento da região lombar (SANTARÉM, 2012). Segundo Silva *et al.* (2020), “o fortalecimento dos músculos é de suma importância, no que tange, a visão de diminuição do processo de dor, pois, desempenham um papel muito importante como protetor das estruturas passivas da coluna vertebral”.

2. OBJETIVO

Analisar o grau de dor pela Escala Visual Analógica (EVA) antes e após a aplicação da SWA aliada ao TR.

3. METODOLOGIA

3.1 População

A pesquisa foi um estudo de caso realizado no Laboratório de Exercício Resistido e Saúde (LERES) da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

3.2 Amostra

A amostra foi constituída de uma paciente idosa de 83 anos acometida de artrose e osteoporose lombar.

3.3 Protocolo de treinamento

No início e no final de cada sessão, o sujeito realizava a SWA composto por seis exercícios de flexão com inclinação pélvica anterior e posterior. A SWA inicia-se com o paciente em decúbito dorsal, com os pés apoiados em uma cadeira formando um ângulo de 90 graus entre a perna, a coxa e o quadril, realizando a respiração eletiva passiva no início da SWA, permanecendo durante todo o processo de alongamento, cada movimento é realizado com duas séries, mantendo a postura alongada de 10 a 20 segundos.

Em seguida, realizava-se o aquecimento prévio, o qual é composto por exercícios com movimentos de mobilidade para as principais articulações do corpo.

O protocolo de TR teve duração de 9 sessões com duas séries de 8 a 12 repetições, realizadas duas vezes na semana em dias não consecutivos, tempo médio de sessão de 50 minutos, contendo os seguintes exercícios: supino vertical, legpress, tração frente, remada em pé unilateral, panturrilha em pé, abdominal infra, desenvolvimento e flexora.

Para a progressão de carga, realizou-se um aumento entre 2 a 10 % sempre que a pessoa conseguisse realizar uma ou duas repetições a mais do que as planejadas. Além disso, a intensidade de treino foi submáxima, caracterizada pelas alterações biomecânicas nas últimas repetições: alteração da cadência, tendência a isometria, bloqueio respiratório e alteração da técnica.

3.4 Avaliação

Para analisar o grau de dor foi utilizada a Escala Visual Analógica(EVA)antes e após cada sessão de TR. Para análise de dados, foi utilizado a estatística descritiva (Imagem 1).



Fonte: Joinville SC, 2017.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a aplicação da EVA, antes do TR a paciente apresentou o nível 8 de dor classificada como intensa e no final das 9 sessões de TR apresentou um nível 0 de dor classificada como ausência. Dessa forma, apresentou uma diminuição de nível de dor em 100 % (tabela 1).

Tabela 1 – Variação do nível de dor pela EVA

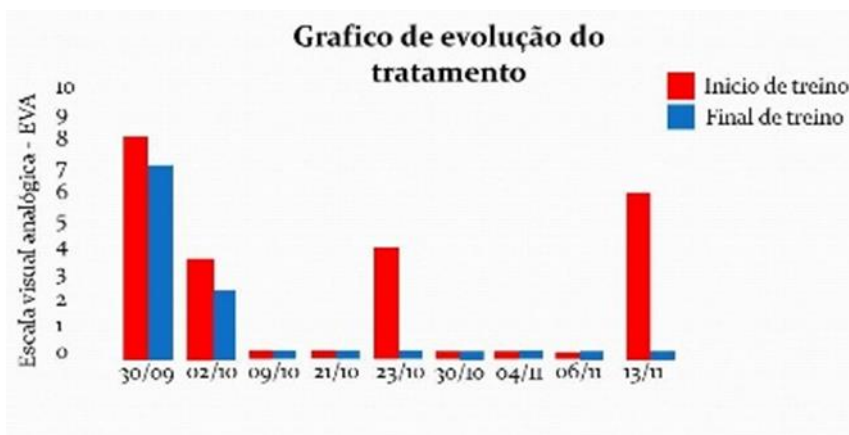
Sessão	1ª sessão	9ª sessão	Variação da dor (%)
Nível de dor	8	0	-100 %

Fonte: Autoria própria.

Nos dias em que os níveis de dores se elevaram, foram em virtude de atividades domésticas realizadas no dia anterior ao procedimento, além da ausência

da paciente durante 7 dias no laboratório, desta forma provocando a interrupção no tratamento (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Níveis de dor antes e após cada sessão



Fonte: Autoria Própria.

Fatores fisiológicos e mecânicos podem estar relacionados com a melhora da paciente ao praticar TR e a SWA antes e após o treinamento, causando a diminuição dos níveis de dor verificado pela EVA.

Todas as estruturas que compõem as articulações, quando em processo de desgaste e debilidade, prejudicam a estabilidade, sendo o tecido muscular o principal estabilizador dinâmico, portanto, músculos enfraquecidos são responsáveis pela instabilidade e pela falta de proteção das estruturas da coluna. Nesse sentido, a diminuição dos níveis de dor pode estar relacionada ao fortalecimento muscular, promovido pela associação da SWA e do TR provocando a estabilização da coluna, sendo essencial para reduzir estresse nas estruturas articulares moles que normalmente estão associadas a micro lesões, inflamação e dor (CECCATO *et al.*, 2014).

Estudos apontam que a realização de um programa de exercício físico para estabilizar as ações mecânicas lombares proporciona um avanço no tratamento e no melhoramento da dor lombar (FERREIRA; COSTALONGA; VALENTI, 2013).

No estudo de Reis, Gomes, Júnior e Pinheiro, (2011), após a realização de um programa de exercício resistido, associado a exercícios de flexibilidade, partindo de uma análise da percepção subjetiva de dor lombar, foi constatado que houve tanto a diminuição da dor lombar quanto a diminuição de uso de medicamentos dos tipos

analgésicos, relaxantes musculares e/ou anti-inflamatórios (REIS; GOMES; JÚNIOR; PINHEIRO, 2011).

No estudo de Silva *et al.* (2020), realizado com um indivíduo com hérnias de disco, foi possível observar a melhora do quadro de dor após 24 sessões de TR associado a SWA. Durante o exercício há produção de substâncias analgésicas, como a liberação de neurotransmissores pelo sistema nervoso e a liberação de substâncias anti-inflamatórias, as chamadas miocinas anti-inflamatórias produzidas pela contração muscular. Essas substâncias são responsáveis pela modulação da sensibilidade algica (SILVA *et al.*, 2020).

5. CONCLUSÃO

Foi possível verificar que houve diminuição da dor lombar após o término da realização do programa de treinamento avaliado pela EVA. Dessa forma, podemos concluir que a SWA aliada ao TR pode promover melhora no quadro de dor na região lombar. Este protocolo de intervenção tem se configurado com uma estratégia segura e eficiente para gerar alívio em quadros de dores oriundos de disfunções da coluna vertebral.

WILLIAMS SERIES ADAPTED ASSOCIATED WITH ENDURED TRAINING: ANALYSIS OF LUMBAR PAIN FRAMEWORK IN AN ELDERLY PATIENT.

ABSTRACT: *The objective of this Search was to evaluate the degree of pain by the Visual Analogue Scale (VAS) before and after the application of the Adapted Williams Series (SWA) combined with Resistance Training (TR). The sample consisted of an 83-year-old woman with arthrosis and lumbar osteoporosis. The EVA test was performed before and after 9 sessions. With TR there was a decrease in the level of pain.*

KEYWORDS: Adapted Williams series; Low back pain; Resistance training.

SERIE WILLIAMS ADAPTADA ASOCIADA A ENTRENAMIENTO DURADERO: ANÁLISIS DEL MARCO DEL DOLOR LUMBAR EN UN PACIENTE MAYOR.

RESUMEN: El objetivo de la investigación fue evaluar el grado de dolor mediante la Escala Visual Analógica (EVA) antes y después de la aplicación de la Serie Williams Adaptada (SWA) combinada con el Entrenamiento de Resistencia (TR). La muestra estuvo constituida por una mujer de 83 años con artrosis y osteoporosis lumbar. La prueba de EVA se realizó antes y después de 9 sesiones. Con TR hubo una disminución en el nivel de dolor.

PALABRAS-CLAVE: Serie Williams adaptada; Lumbalgia; Entrenamiento de resistencia.

REFERÊNCIAS

CARGNIN, Zulamar; SCHNEIDER, Dulcinéia Ghizoni; VARGAS, Mara Ambrosina De Oliveira; MACHADO, Rosani Ramos. Non-specific low back pain and its relation to the nursing work process. Dor lombar inespecífica e sua relação com o processo de trabalho de enfermagem. Revista latino-americana de enfermagem, v. 27, p. 3172, outubro 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6781409/>. Acesso em: 07 jan. 2021.

FURTADO, Rita Neli Vilar; RIBEIRO, Luiza Helena; ABDO, Bruno De Arruda; DESCIO, Fernanda Justo; JUNIOR, Celso Eduardo Martucci; SERRUYA, Débora Coutinho. Dor lombar inespecífica em adultos jovens: fatores de risco associados [Non specific low back pain in Young adults: associate disk factors]. Ver Bras Reumatol, v. 54, n. 5, p. 371-377, Sep-Oct, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25627301/>. Acesso: 07 jan. 2021.

RODRIGUES, Alzira Ferreira. A validação do mito da série de Williams no tratamento de lombalgias. Curitiba, 2002.

SANTAREM, José Maria. Musculação em todas as idades. 1ª ed., Manole, 2012.

ELIAS, JULIANA PEREIRA; LONGEN, WILLIAMS CASSIANO. CLASSIFICAÇÃO DA DOR LOMBAR EM SUBGRUPOS PARA DIAGNÓSTICO E CLAREZA TERAPÊUTICA. **Coluna / Columna**, São Paulo, v. 19, n. 1, pág. 34-39, março de 2020. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1808-18512020000100034&lng=en&nrm=iso>. acesso em 08 de janeiro de 2021. Epub 16 de março de 2020.

CECCATO, Joseani *et al.* Avaliação do multífilo lombar em remadores durante exercício de estabilização da coluna. **Motriz: rev. educ. fis.**, Rio Claro, v. 20, n. 1, pág. 58-64, março de 2014. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-65742014000100058&lng=en&nrm=iso>. acesso em 08 de janeiro de 2021.

FERREIRA, Lucas Lima; COSTALONGA, Regiane Rocha; VALENTI, Vitor Engrácia. Terapia com exercício físico na dor lombar. **Rev. dor**, São Paulo, v. 14, n. 4, p. 307-310, Dec. 2013. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132013000400014&lng=en&nrm=iso>. Accesson 09 Jan. 2021. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-00132013000400014>.

REIS, Thaísa Evelin Trevizan; GOMES, Antonia Jacilene; JÚNIOR, Olavo Raimundo de Macedo Barreto da Rocha; PINHEIRO, Cláudio Joaquim Borba. Efeitos do treinamento resistido associado ao flexionamento sobre variáveis relacionadas à dor lombar: um relato de caso. **EFDeportes.com**, Buenos Aires, nº152, janeiro de 2011. Disponível em <<https://www.efdeportes.com/efd152/treinamento-resistido-associado-a-dorlombar.htm#:~:text=O%20presente%20estudo%20de%20relato,for%C3%A7a%20muscular%20e%20a%20flexibilidade.>>. Acesso em 09 de janeiro de 2021.

SILVA, L.B.P. *et al.* Efeito de destreinamento em idosos com síndrome metabólica. Brazilian Journal of DevelopmentBraz. J. of Develop., Curitiba, v. 6, n. 7, p.48158-48169, jul. 2020.

CAPÍTULO 07

SÍNDROME DE MAP (MYH ASSOCIATED POLYPOSIS) E SUA RELAÇÃO COM O CÂNCER COLORRETAL

Júlia Fernandes Álvares da Silva

Nono semestre do curso de Medicina

Instituição: Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)

Endereço: 707/907 - Campus Universitário, SEPN - Asa Norte, Brasília/DF, 70790-075

E-mail: julia.fernandes.ads@gmail.com

Camila Fernandes Álvares da Silva

Décimo segundo semestre do curso de Medicina

Instituição: Universidade Católica de Brasília (UCB)

Endereço: QS 07 – Lote 01, EPCT - Taguatinga, Brasília - DF, 71966-700

E-mail: camilafernandes.as@gmail.com

Bárbara Sena Moraes Gratao

Décimo segundo semestre do curso de Medicina

Instituição: Universidade Católica de Brasília (UCB)

Endereço: QS 07 – Lote 01, EPCT - Taguatinga, Brasília - DF, 71966-700

E-mail: barbara.gratao28@gmail.com

RESUMO: A Síndrome de MAP é doença genética rara com escasso conhecimento sobre sua existência pela comunidade científica. Este trabalho objetiva descrever quadro clínico com alterações que preenchem critérios diagnósticos para a entidade, de forma a auxiliar os profissionais da saúde em sua identificação.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome de MAP; Polipose intestinal; Câncer colorretal; hereditário.

ABSTRACT: MAP Syndrome is a rare genetic disease with little knowledge about its existence by the scientific community. This work aims to describe a clinical picture with alterations that fulfill diagnostic criteria for the entity, in order to assist health professionals in its identification.

KEYWORDS: MAP syndrome; Intestinal polyposis; Colorectal cancer; hereditary.

1. DESCRIÇÃO DO CASO

P.A.R., 48 anos, feminino, previamente hígida. Realizou videocolonoscopia, há 6 anos, com aparecimento de lesão espraída na válvula ileocecal, de aspecto viloso, de 4 cm².

Evidenciou-se outras lesões polipoides, 4 localizadas no ceco e cólon ascendente, entre 1mm e 4mm, e outras 2 com 10 mm e 20mm, localizadas, respectivamente, no cólon transverso e sigmoide. Biópsia com presença de adenoma tubular com displasia de alto grau. Investigação genética feita, devido história familiar de câncer colorretal em mesma idade, com resultado de mutação p.G382D no gene MUTYH em homozigose, caracterizando a Síndrome de MAP.

Colonoscopia com polipectomia e retirada de 13 fragmentos de tecido, trazendo conclusão de adenoma túbulo-viloso com displasia de baixo grau de ângulo hepático do cólon.

2. DISCUSSÃO

A Síndrome de MAP foi descrita em 2002 e é a primeira síndrome hereditária que possui relação com pólipos intestinais e câncer colorretal de caráter autossômico recessivo. O gene MYH pertence ao sistema de reparação ao DNA. Na doença, o sistema é inativado e diversas mutações somáticas aparecem, especialmente as relacionadas ao gene APC. Os pacientes começam a exibir os primeiros pólipos entre 30 e 50 anos de idade, no mesmo momento dos cânceres colorretais, e os desenvolvem em pequeno número. O rastreamento dos pólipos é realizado por meio de colonoscopia, que deve ser feita anualmente nos portadores da síndrome. A colectomia total ou parcial pode ser utilizada de forma profilática ou como tratamento para o câncer colorretal, mas não previne demais neoplasias que podem vir a acometer o paciente. O risco para desenvolvimento de câncer colorretal em homozigotos não tratados é de 100 %.

3. CONCLUSÃO

A Síndrome de MAP é uma desordem rara, descrita há menos de 20 anos, e que não é conhecida por todos os profissionais da saúde. Há necessidade de maior

conhecimento acerca do quadro clínico da doença e de investigação genética familiar, quando houver histórico. Tais aspectos são importantes uma vez que a realização de colonoscopia com polipectomia periódica é capaz de identificar e retirar os pólipos antes desses se tornarem câncer colorretal.

REFERÊNCIA

- Al-Tassan, N., Chmiel, N. H., Maynard, J., Fleming, N., Livingston, A. L., Williams, G. T., Hodges, A. K., Davies, D. R., David, S. S., Sampson, J. R., Cheadle, J. P. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-T:A mutations in colorectal tumors. *Nature Genet.* 2002; 30: 227-232.
- Baglioni, S., Melean, G., Gensini, F., Santucci, M., Scatizzi, M., Papi, L., Genuardi, M. A kindred with MYH-associated polyposis and pilomatricomas. *Am. J. Med. Genet.* 2005; 134A: 212-214.
- Lefevre JH, Colas C, Coulet F, Bonilla C. MYH biallelic mutation can inactivate the two genetic pathways of colorectal cancer by APC or MLH1 transversions. *Fam Cancer.* 2010; 9(4):589–594 SYNGAL S., Brand R. E., Church J.M., Giardiello F. M., Hampel H. L., Burt R.W. *Am J Gastroenterol.* 2015 Dez; 30. 110(2): 223-263.
- Sieber OM, Lipton L, Crabtree M. Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med.* 2003 Feb; 348(9):791-9.
- Jones, S., Emmerson, P., Maynard, J., Best, J. M., Jordan, S., Williams, G. T., Sampson, J. R., Cheadle, J. P. Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C-to-T:A mutations. *Hum. Molec. Genet.* 2002; 11: 2961-2967.
- Bolocan A, Ion D, Stoian RV. MAP syndrome (MYH Associated Polyposis) colorectal cancer, etiopathological connections. *J Med Life.* 2011 Feb 15; 4(1): 109-111.

CAPÍTULO 08

O IMPACTO DE UM PROGRAMA DE MELHORIA CONTÍNUA NA REDUÇÃO DA -
INCIDÊNCIA DE PAV NA UTI ADULTO DE UM HOSPITAL PÚBLICO NO INTERIOR
DA AMAZÔNIA

Sheila Mara Bezerra de Oliveira

Enfermeira, Coord. do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Regional do Baixo Amazonas do Pará, Ma. em Ensino e Saúde na Amazônia, Esp. em Educação na Saúde e Unidade de Terapia Intensiva
E-mail: sheilamboliveira@gmail.com

Mariana Margarita Martinez Quiroga

Médica infectologista do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Regional do Baixo Amazonas do Pará
E-mail: mari.mq@gmail.com

Ilticiania Martins da Silva

Enfermeira Supervisora da UTI Adulto do Hospital Regional do Baixo Amazonas do Pará, Esp. em Unidade de Terapia Intensiva
E-mail: ilticiania.silva@prosaude.org.br

Alcirleene Cavalcante de Azevedo

Enfermeira executora do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Hospital Regional do Baixo Amazonas do Pará, Esp. em Enfermagem do trabalho
E-mail: alcirleene.lene@yahoo.com.br

Janete do Reis Bezerra Aguiar

Enfermeira, Coord. Assistencial do Setor de Oncologia, Esp. em Oncologia, Gestão Estratégica em Hospitais e Clínicas, Urgência e Emergência e Educação na Saúde
E-mail: janeterba@hotmail.com

Carla Sousa da Silva

Enfermeira, Esp. em Unidade de Terapia Intensiva, Pós-graduanda em Oncologia, Gestão de Qualidade e Obstetrícia e Ginecologia
E-mail: carlasousadasilva27@gmail.com

RESUMO: Objetivo: relatar a redução da densidade de incidência de PAV na UTI adulto através da utilização de um bundle de prevenção em uma Unidade de Terapia Intensiva no interior da Amazônia. Materiais e Métodos: estudo descritivo do tipo relato de experiência realizado no período de janeiro de 2018 a agosto de 2020, na unidade de Terapia Intensiva Adulto do Hospital Regional do Baixo Amazonas. Resultados e Discussão: o emprego de um programa de melhoria contínua, adotado frente a elevadas taxas de incidência de PAV no setor de UTI até o ano de 2018, revelou que a aplicação do bundle de prevenção de PAV reduziu de 6/1000 procedimento/dia em 2018 para 0,0/1000 em 2019, o qual se mantém. Acerca da adesão ao bundle no início de 2018 havia uma mediana de 77 % aumentando para 100% em 2019. No tocante a taxa de utilização de ventilação mecânica, a utilização do bundle corroborou com a adesão aos processos e na queda da densidade de incidência, partindo de uma mediana de 42 % em 2018 para 27 % em 2019. Conclusão: o programa de melhoria contínua, implementada no Hospital Regional do Baixo Amazonas do Pará, superou

às expectativas, afirmando a eficácia do método, bem como expando a importância do comprometimento da equipe envolvida para o sucesso do processo de melhoria.

PALAVRAS-CHAVE: Melhoria de qualidade; Pneumonia associada à Ventilação Mecânica; Segurança do paciente.

ABSTRACT: Objective: to report the reduction in the density of VAP incidence in the adult ICU through the use of the bundle in an Intensive Care Unit in the interior of the Amazon, Materials and Methods: a descriptive study of an experience report carried out from January 2018 to December 2020, at the Adult Intensive Care Unit of the Regional Hospital of Baixo Amazonas. Results and Discussion: the use of the improvement program, adopted in view of the high rates of VAP incidence in the ICU sector until 2018, revealed that the application of the VAP reduction bundle reduced from 6/1000 procedures / day in 2018 to 0.0 / 1000 in 2019, which are maintained of 2018, there was a median of 77 % increasing to 100 % in 2019. Regarding the rate of use of mechanical ventilation, the use of the bundle corroborated with the adherence to the processes and the decrease in the incidence density, starting from a median of 42 % in 2018 to 27 % in 2019. Conclusion: the Ministry of Health's continuous improvement program, implemented at Hospital, exceeded expectations, affirming the effectiveness of the method, as well as exposing the importance of the commitment of the team involved for the success of the improvement process.

KEYWORDS: Quality improvement; Pneumonia associated with Mechanical Ventilation; Patient safety.

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde revela que a segurança do paciente é a reflexãodas ações assistenciais voltadas para a redução dos riscos que podem ser evitáveis e que estão diretamente associados com as práticas do cuidado. Desta forma, entende-se que a segurança do paciente é resultante da qualidade dos serviços prestados por profissionais da saúde, e esses por sua vez necessitam aprimorar-se constantemente, uma vez que as inovações técnicas-científica nesta área estão cada vez mais complexas, eficazes e ao mesmo tempo perigosas (BARRETO, SERVO & RIBEIRO, 2020).

No âmbito hospitalar a segurança do paciente torna-se uma das principais preocupações da equipe de enfermagem, principalmente quando o cliente se encontra em estado grave dependente totalmente dos cuidados assistenciais. Uma vez internado, o paciente encontra-se exposto a diversos riscos, especialmente aqueles relacionados a falhas humanas, por isso o termo “segurança do paciente” tem sido muito difundido e as ações voltadas para a prevenção desses eventos tem aumentado. A Unidade de Terapia Intensiva (UTI) é uma unidade hospitalar onde os clientes recebem todos os subsídios de alta complexidade para manutenção das funções orgânicas e recuperação da saúde, e devido esse campo de cuidado dispor de dispositivos complexos para suporte avançado de vida, as ocorrências de eventos adversos são mais frequentes (ARBOIT *et al.*, 2020).

As instituições que prestam serviços de assistência à saúde lidam todo o tempo com as possibilidades de ocorrência de incidentes que envolvem a segurança do paciente, tornando isso um iminente desafio. Estudos realizados em diferentes países levantam a questão da regularidade de incidentes e da gravidade dos danos advindos da assistência prestada à saúde (HOEFEL, H. H. K. *et al.*, 2017).

A Organização Mundial de Saúde, classifica incidentes de segurança do paciente como eventos ou circunstâncias que tem a possibilidade de resultar, ou resultam em complicações desnecessárias, que poderiam ser evitáveis, ao paciente decorrente do cuidado à saúde, ela também configura segurança do paciente como o refreamento do risco de danos desnecessários a um mínimo aceitável (LIMA & BRUM, 2016).

Segundo Branco *et al.* (2020) a Pneumonia Associada à Ventilação Mecânica (PAV) é conceituada como uma das complicações relacionada à assistência prestada

ao paciente que se encontra internado na UTI, alcançando as maiores taxas de mortalidade em comparação às outras Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS). A ocorrência de PAV revela-se como a segunda infecção mais comum nos clientes admitidos na UTI, assim como a mais recorrente nos pacientes que necessitam de suporte ventilatório invasivo.

Para Saint *et al.* (2019) protocolos podem ser empregados com a finalidade de prevenir as IRAS, como o bundle de prevenção da PAV, que é constituído da união das principais práticas multidisciplinares baseadas em evidências a serem adotadas de forma multidisciplinar na UTI, e que ao serem aplicados conjuntamente, resultarão em melhores desfechos do que quando realizadas individualmente. Na impossibilidade da realização de determinada medida presente no bundle em decorrência de contraindicação médica, o protocolo deverá ser considerado como realizado e não como falha de aplicação, logo o bundle deverá ser considerado como completo.

Em complemento, Khan, Baig e Mehboob (2017) enfatizam que a implementação das medidas preventivas está diretamente relacionada com o declínio nos índices de infecção, chegando a uma diminuição de 8,6 PAV/1000 dias de ventilação para 2,0 PAV/1000 dias de ventilação. Desta forma, o uso do bundle para a prevenção de PAV pode colaborar para a diminuição dos dias de internação do paciente na UTI, de 36 dias para 27 dias. O bundle precisa contar com medidas preventivas de baixo custo e que podem ser colocadas em prática facilmente, dentre elas cita-se: elevação da cabeceira entre o ângulo de 30° a 45°, realização de higienização oral com a escovação mecânica da arcada dentária, avaliações da pressão do tubo endotraqueal e posição do filtro do ventilador mecânico.

O sucesso na aplicação do bundle na Unidade de Terapia Intensiva com a iminente redução da PAV, requer do profissional enfermeiro a sua participação no treinamento e na educação da equipe, permitindo que todos sejam envolvidos no cuidado e haja reflexão acerca da assistência prestada ao paciente crítico, de modo a identificar os pontos que requerem melhoria. Estimular e sensibilizar a equipe acerca da necessidade de prevenção e em promoção da qualidade no cuidado, sustenta dentro da UTI a cultura de segurança do paciente (MELO & BARBOSA, 2017).

Baseado nessas premissas, observou-se a relevância de desenvolver essa pesquisa, uma vez que o referido estudo possibilitará aos profissionais de saúde, bem como acadêmicos e demais interessados nesta temática, conhecer com base na

percepção da equipe de enfermagem o impacto de um programa de melhoria contínua do Ministério da Saúde na redução da incidência de PAV na UTI adulto em um Hospital Público de atenção terciária no Interior da Amazônia.

Tal estudo teve por objetivo relatar a redução da densidade de incidência de PAV na UTI adulto através da utilização do bundle em uma Unidade de Terapia Intensiva no Interior da Amazônia.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo do tipo relato de experiência realizado no período de janeiro de 2018 a agosto de 2020. O campo de estudo foi o Hospital Regional do Baixo Amazonas (HRBA), localizado na cidade de Santarém na região Oeste do Pará, mais especificamente na Unidade de Terapia Intensiva Adulto.

A referida instituição atende usuários o Sistema Único de Saúde (SUS) nas mais variadas especialidades sendo referência em oncologia nesta região. É administrada por uma Organização Social (OS) sob contratualização do Estado, possui acreditação Nível pela Organização Nacional de Acreditação (ONA) e conta com 02 (duas) UTIs equipadas com tecnologias para atender de forma especializada usuários com patologias clínicas e cirúrgicas, os quais são admitidos de forma eletiva e sistematizada.

O alvo do estudo foi relatar o impacto da implementação de um protocolo na UTI adulto do referido hospital, com a finalidade de prevenir as IRAS, e assim revelar a eficácia do bundle de prevenção da PAV frente a adesão do método.

A análise das informações se deu de forma analítica com auxílio de estatística descritiva. Os resultados obtidos foram expostos em gráficos para melhor visualização ediscutidos de forma dissertativa para melhor entendimento.

Este estudo foi pautado nos princípios da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que regulamenta a pesquisa com seres humanos no Brasil. Primeiramente, foi requerido a autorização sendo obtida por meio de carta de aceite da instituição, em seguida, realizou-se submissão ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP).

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

O Hospital Regional do Baixo Amazonas (HRBA) é um hospital público com 100 % do seu atendimento ao usuário do SUS, localizado na região Oeste do Pará no interior da Amazônia, no município de Santarém, possui 49 leitos de terapia intensiva adulto, neonatal e pediátrica. A UTI adulto possui 20 leitos e atende pacientes críticos com perfil cirúrgico e clínico, com mais de 70 % dos seus atendimentos a pacientes que realizam procedimentos cirúrgicos de alta complexidade e grande porte, que envolvendo a neurocirurgia, cardíaca, transplante renal, ortopedia e traumatologia, cujos possuem maior risco de adquirir as infecções do trato respiratório associada a dispositivo.

Os riscos ficam ainda mais agravados quando associados a predisposições do paciente, ou seja, quando este possui gravidade da patologia de base, tem entre 50 a 70 anos, utiliza dispositivo invasivo (ventilador mecânico), está hospitalizado por um período superior a 5 dias, além do uso constante de antibiótico profilático.

Em 2018 após análise crítica dos ciclos de melhoria dos indicadores de IRAS no setor juntamente com as equipes multidisciplinares observou-se a necessidade de desdobramento de ações de melhoria no que tange a redução das infecções respiratórias, sendo esta a principal infecção adquirida pelos pacientes no setor, na qual apresentava-se com uma incidência em média de 6/1000 procedimento/dia, o que se tornou um grande desafio para os envolvidos, já que as pneumonias associadas a dispositivos invasivos (ventilador mecânico) é a principal causa de mortalidade na população adulta nas UTI's brasileiras.

Diante disso, houve a necessidade do emprego de um programa de melhoria, no qual foi adotado um método de melhoria contínua do Ministério da Saúde, com a meta de reduzir a densidade de incidência de PAV na UTI adulto em 50 % até dezembro de 2019. Os objetivos foram: avaliar a correlação da melhoria do bundle de prevenção com a redução da incidência de infecções respiratórias; aumentar a adesão dos profissionais aos itens do pacote de prevenção do bundle de PAV em mais de 95 %; reduzir a taxa de utilização de ventilação mecânica.

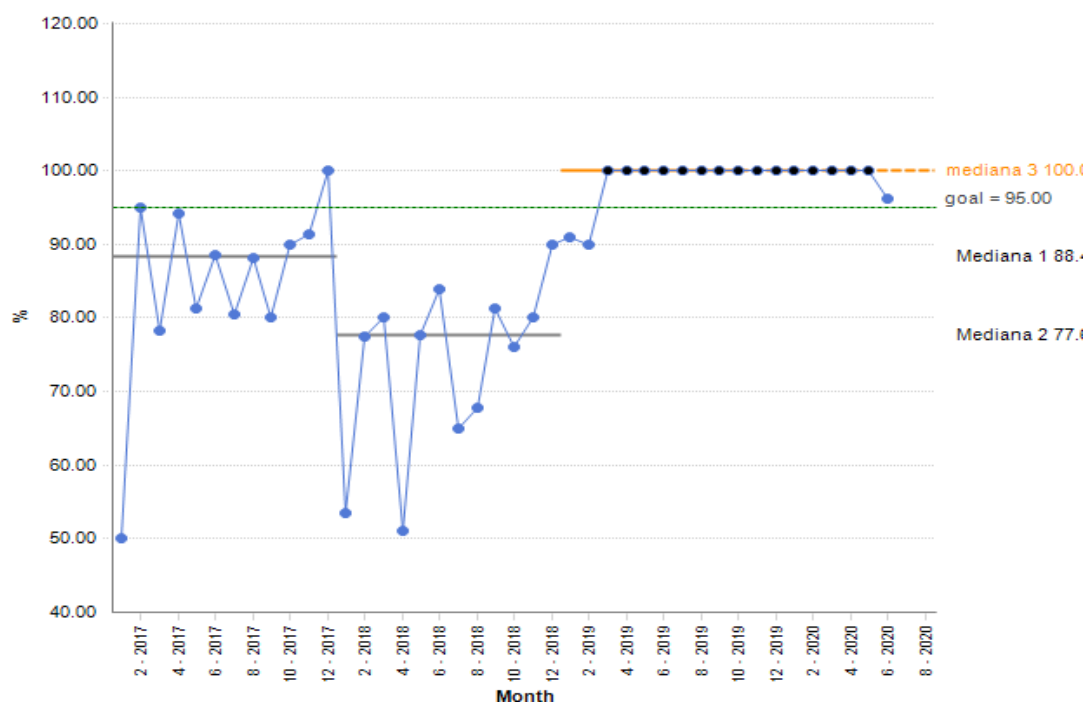
As estratégias utilizadas foram: desdobramento de metas estratégicas de redução de PAV definidas dentro do planejamento estratégico do HRBA acompanhados dentro do sistema de gestão; implantação de um programa de melhoria contínua com o envolvimento/empoderamento da equipe multiprofissional;

utilização das ferramentas de gestão de qualidade (diagrama de Ishikawa e PDCA); realização de testes de mudanças em pequena escala relacionados aos itens do bundle com maior porcentagem de não conformidades (cabeceira elevada entre 30° e 45°, monitorização da cuffometria através do teste do formulário orientador a beira leito, higiene oral 03 vezes ao dia com solução de gluconato de clorexidina a 0,12 % nas manhãs e noites, e a tarde com cepacol, troca dos circuitos do respirador mecânico quando condensado e com visíveis sujidades, implantação do formulário do teste de respiração espontânea/extubação pelos profissionais da fisioterapia, controle e identificação da troca dos filtros bacteriológicos, inclusão da odontologia na equipe multiprofissional para cuidados com a boca em pacientes ventilados); utilização de metodologias ativas: gincanas, simulação prática na área, premiação de equipes com melhores resultados; desenvolvimento do projeto “Envolver” – envolvimento de pacientes e familiares nos processos de estimulação a prática de higienização das mãos pelos profissionais de saúde; programa multimodal de higiene das mãos: designação de profissionais de saúde como colaboradores ocultos nos processos de avaliação direta a prática de higiene das mãos pelos profissionais.

O indicador da taxa de adesão ao bundle de prevenção de pneumonias associadas ao ventilador mecânico (PAV), presente no gráfico 1, revela no início do ano de 2018 uma mediana de 77 % de adequações aos itens de prevenção, ou seja, apresentava-se abaixo da meta estipulada para processos de prevenção de IRAS que é de 95 %. Após as medidas e estratégias desdobradas ao longo dos meses de 2018, teve-se em 2019 um aumento da adesão para 100 % nos itens do pacote de prevenção, mantendo-se com seis pontos acima da mediana, resultando em melhoria contínua.

Gráfico 1 - Porcentagem de Adesão ao Bundle de Prevenção de PAV

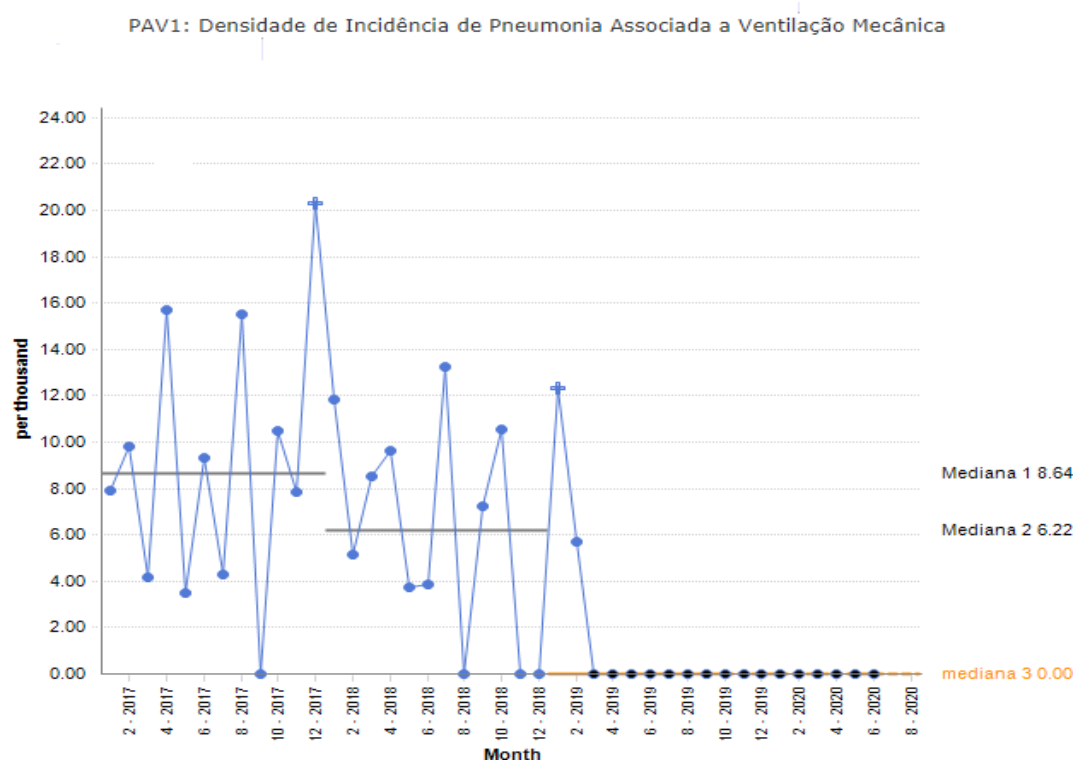
PAV3: Porcentagem de Adesão ao Bundle de Prevenção de PAV



Fonte: Dados dos autores, com base nos indicadores do setor.

O diagrama de controle da densidade de incidência de PAV apresentava-se em 2018 com uma mediana de 6,2/1000 procedimentos/dia, ou seja, acima do limite de alerta estipulado. Em 2019 teve uma tendência decrescente na incidência (de 6,2 para 0,0/1000), apresentando-se abaixo do limite de alerta superior estipulado, mostrando-se em mais de 10 pontos abaixo da mediana, corroborando com a melhoria do bundle de prevenção de PAV no mesmo período, evidenciado no gráfico 2.

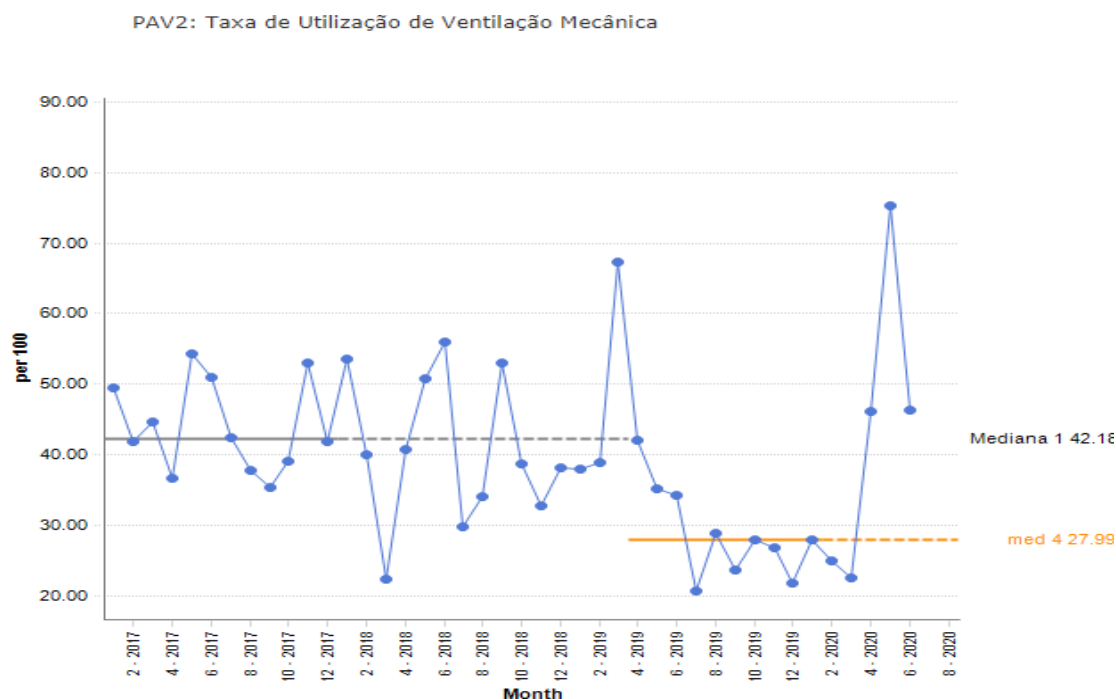
Gráfico 2 - Densidade de Incidência de Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica



Fonte: Dados dos autores, com base nos indicadores do setor.

O indicador da taxa de utilização do ventilador mecânico que mede o risco do paciente em desenvolver a PAV, exposto no gráfico 3, também corroborou com os resultados dos indicadores relacionados a adesão aos processos e a queda da densidade de incidência, saindo de uma mediana de 42 % de utilização em 2018 para 27 % em 2019, uma tendência decrescente em mais de 30 %.

Gráfico 3 - Taxa de Incidência de Pneumonia Associada a Ventilação Mecânica



Fonte: Dados dos autores, com base nos indicadores do setor.

4. CONCLUSÃO

A equipe de enfermagem está na frente das ações que podem comprometer ou não a segurança dos pacientes, sendo a principal responsável pela manutenção da cultura de qualidade dos serviços prestados em instituições de saúde, devendo monitorar os principais fatores de risco que podem intervir no sucesso da assistência ofertada e promover estratégias para a melhoria dos processos assistenciais.

A gestão do HRBA é focada na garantia da eficiência assistencial ao usuário. A consolidação da cultura de sustentabilidade, fortalecimento da atuação filantrópica da entidade e da gestão de resultados, fazem parte dos valores e indicadores definidos no Planejamento Estratégico.

A implementação do programa de melhoria contínua do Ministério da Saúde aplicado na UTI adulto do Hospital Regional do Baixo Amazonas, cuja finalidade foi reduzir a incidência de PAV, superou o objetivo proposto, fortalecendo a eficácia do método e a relevância do comprometimento dos profissionais envolvidos em sua aplicação. Portanto, a contribuição desse estudo oferece subsídios para reflexões das ações de cuidado dos profissionais da saúde, bem como, oferta recursos teóricos para futuras pesquisas.

REFERÊNCIAS

ARBOIT, E. L. *et al.* Fatores que contribuem para a ocorrência de incidentes relacionados à terapia medicamentosa em terapia intensiva. Revista online de pesquisa. Rio de Janeiro(RJ). v. 1, n. 12, p. 1030-1036, jan-dez., 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.9789/2175-5361.rpcfo.v12.7456>. Acesso em: 30 de dez. de 2020.

BARRETO, R. S.; SERVO, M. L. S.; RIBEIRO, A. M. V. B. Representaciones sociales sobre la seguridad del paciente desde la perspectiva de las enfermeras de cuidados intensivos. Revista Baiana de Enfermagem. Salvador (BA). v. 34, n. 1, p. 1-11, jan., 2020. DOI: 10.18471/rbe.v34.36969. Acesso em: 30 de dez. de 2020.

BRANCO, A. *et al.* Educação para prevenção da pneumonia associada à ventilação mecânica em unidade de terapia intensiva. Revista Brasileira de Enfermagem. Rio de Janeiro (RJ). v. 76, n. 6, p. 1-7, mar., 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0477>. Acesso em: 29 de dez. de 2020.

HOEFEL, H. H. K. *et al.* Incidentes de segurança ocorridos com pacientes durante o cuidado de enfermagem. Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção. Santa Cruz do Sul (RS). v. 7, n. 3, p. 1-6, ago., 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.17058/reci.v7i3.8558>. Acesso em: 30 de dez. de 2020.

KHAN, H. A.; BAIG, F. K.; MEHBOOB, R. Infecções nosocomiais: Epidemiologia, prevenção, controle e vigilância. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. v. 7, n. 5, p. 478-482, mar., 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apjtb.2017.01.019>. Acesso em: 29 de dez. de 2020.

LIMA, B. B.; BRUM, A. K. R. Prevenção de queda em paciente hospitalizado e a segurança do paciente: revisão integrativa. Revista Enfermagem Atual in Derme. Niterói (RJ). v. 1, n. 78, p. 31-45, jan., 2016. Disponível em: <https://revistaenfermagematual.com.br/index.php/revista/article/view/358/241>. Acesso em: 30 de dez. de 2020.

MELO, J. F.; BARBOSA, S. F. F. Cultura de segurança do paciente em unidade de terapia intensiva: perspectiva da equipe de enfermagem. Revista Eletrônica De Enfermagem. Florianópolis (SC). v. 19, n. 1, p. 1-10, mar., 2017. DOI: <https://doi.org/10.5216/ree.v19.38760>. Acesso em: 29 de dez. de 2020.

SAINT, S. *et al.* What US hospitals are currently doing to prevent common device associated infections: results from a national survey. BMJ Qual Saf. Michigan (USA). v. 1, n. 1, p. 1-9, mar., 2019. DOI: 10.1136/bmjqs-2018-009111. Acesso em: 29 de dez. de 2020.

CAPÍTULO 09

PERFIL CLÍNICO E EPIDEMIOLÓGICO DOS PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SUBMETIDOS A HEMODIÁLISE EM SÃO JOÃO DEL REI –MG

Andreia Rodrigues Campos

Doutoranda em Bioengenharia Neuronal

Instituição: Universidade Federal de São João del Rei (UFSJ)

Residente de medicina intensiva Samuel Libanio Pouso Alegre - Lanec/UFSJ

Endereço: Rua Frei Candido, 42 - Bairro Fábricas, São João del Rei-MG, Brasil

E-mail: andreiarcampos073@gmail.com.br

Raissa Valente Costa

Médica

Instituição: Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves - UNIPTAN

UNIPTAN/Departamento de Medicina

Endereço: Av. Dr. José Caetano de Carvalho, Número 751. CEP 36307-251

E-mail: raissa_valente@hotmail.com

Keite Lira de Almeida França

Doutora e docente no curso de Pós-graduação em Práticas Educacionais Inovadoras da FCV

Instituição: Faculdade Ciências da Vida (FCV)

Endereço: Av. Pref. Alberto Moura, 12632 - Indústrias, Sete Lagoas - MG

E-mail: keitefranca@yahoo.com.br

Pedro Paulo Trindade Resende

Docente do curso de Medicina da UFSJ

Instituição: Universidade Federal de São João del Rei (UFSJ)

Endereço: Praça Frei Orlando, 170, Centro, São João del-Rei - MG

E-mail: pedroresende@ufs.edu.br

Delmo Benedito Silva

Mestre e docente nos cursos de Enfermagem e Psicologia da FCV

Instituição: Faculdade Ciências da Vida (FCV)

Endereço: Av. Pref. Alberto Moura, 12632 - Indústrias, Sete Lagoas – MG

E-mail: delmonick2@gmail.com

Pedro Assis Ferreira Menezes

Médico

Instituição: Faculdade de Medicina de Barbacena

Endereço: Praça Pres. Antônio Carlos, 8 - São Sebastiao, Barbacena

E-mail: pedroafmenezes@gmail.com

Eloa Ferreira Miranda

Médica de família e comunidade

Instituição: Universidade federal de São João del Rei UFSJ

UNIPTAN/Departamento de Medicina

Endereço: Av. Dr. José Caetano de Carvalho, Número 751. CEP 36307-251

E-mail: eloa_fmira@hotmai.com

Kelison Tadeu Ribeiro

Doutor em Engenharia de Biossistemas

Instituição: Universidade Federal de São João del Rei (UFSJ) Lanec/UFSJ

Endereço: Rua Frei Candido, 42 - Bairro Fábricas, São João del Rei-MG, Brasil.

E-mail: kelisonribeiro@yahoo.com.br

Maísa Ferreira Miranda

Doutora e docente do curso de Medicina do Uniptan

Instituição: Centro Universitário Presidente Tancredo de Almeida Neves (Uniptan)

Endereço: Av. Dr. José Caetano de Carvalho, Número 751. CEP 36307-251

E-mail: maisa.miranda@uniptan.edu.br

RESUMO: A doença renal crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública, nesse sentido ações de prevenção, controle dos fatores de risco e etiologias subjacentes são importantes. O objetivo do presente estudo foi analisar a frequência das etiologias para predição da progressão da DRC em pacientes submetidos à hemodiálise em São João del Rei-MG. Realizou-se um estudo envolvendo 143 pacientes de ambos os sexos submetidos à hemodiálise. Os dados coletados foram: sexo, idade, início do tratamento, etnia, tabagismo, uso do álcool, atividade física, índice de massa corporal (IMC) e etiologia. Foi realizada análise das distribuições de frequências e porcentagem. Utilizou-se os testes χ^2 e Exato de Fisher para verificar diferenças entre proporções ($\alpha < 0.05$). Do total de pacientes, 39,16 % eram mulheres e 60,84 % homens, 60,84 % brancos e 39,16 % não brancos. A idade média foi de $56,26 \pm 14,62$ anos. Quanto ao IMC, 6,99 % apresentavam baixo peso, 40,56 % sobrepeso/obesidade e 52,45 % peso adequado. Considerando às etiologias, a hipertensão arterial sistêmica foi a mais frequente (40,56 %), seguida pelo *diabetes mellitus* (33,57 %), glomerulonefrite (15,38 %), outras (6,99 %) e rins policísticos (3,50 %). A comparação com o censo da Sociedade Brasileira de Nefrologia 2016 mostrou diferença somente para etiologia indefinida ($p < 0,05$). A distribuição das etiologias por sexo/etnia para cada faixa etária apontou 45-65 anos como a mais representativa. Delineou-se um perfil detalhado dos pacientes em tratamento, traçando um paralelo entre as características demográficas e clínicas. Estes resultados poderão auxiliar nas decisões para melhorar a assistência à pacientes com DRC.

PALAVRAS-CHAVE: Doença Renal Crônica; Etiologias; Fatores de riscos.

ABSTRACT: Chronic kidney disease (CKD) is considered a serious public health problem; in this sense, prevention actions, control of the risk factors and the investigation of the underlying etiologies are important. The aim of the present study was to analyze the frequency and demographic data of etiologies for the prediction of CKD progression in patients submitted to hemodialysis in the city of São João del Rei-MG. We carried out study involving CKD 143 patients submitted to hemodialysis, of both sexes. The data collected were: gender, age, beginning of treatment, ethnicity, smoking, alcohol use, physical activity, body mass index (BMI) and etiology. The analysis was performed through frequency distributions and percentages; χ^2 test and Fisher's exact test were used to verify difference between proportions (p -value < 0.05). From the total numbers of patients, 39.16 % were women and 60.84 % were men; 60.84 % were white and 39.16 % were nonwhite. The mean age was 56.26 ± 14.62 years. Regarding BMI, 6.99 % had low weight, 40.56 % overweight/obesity and

52.45 % adequate weight. Considering the etiologies, systemic arterial hypertension was the most frequent (40.56 %), followed by *diabetes mellitus* (33.57 %), glomerulonephritis (15.38 %), others (6.99 %) and polycystic kidneys (3.50 %). The comparison with 2016 census showed difference only for indefinite etiology (p-value<0.05). Distribution of etiologies by gender/ethnicity for each age group showed 45-65 years the most representative for all patients. It is possible to project a detailed profile of the patients under treatment, drawing a parallel between demographic and clinical features. These results may aid information regarding decisions aiming to improve care for patients with CKD.

KEYWORDS: Chronic kidney disease; Etiology; Risk factors.

1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública mundial que afeta pessoas de todos os grupos étnicos e raciais¹. A DRC apresenta elevadas taxas de morbidade e mortalidade, a qual é caracterizada por uma lesão renal manifestada por uma excreção anormal de albumina² ou perda lenta, progressiva e irreversível da função renal por um período superior a 90 dias³, estimada pela taxa de filtração glomerular^{4,5}.

Dados epidemiológicos referentes a 2007 estimaram que aproximadamente dois milhões de brasileiros têm disfunção renal, e destes cerca de 70 % desconheciam o diagnóstico da doença⁶. Os fatores de risco e preditores da progressão dessa enfermidade incluem hipertensão arterial sistêmica e *diabetes mellitus*, que juntas são responsáveis por 2/3 dos casos⁷ e pelo maior índice de mortalidade e de hospitalização no Sistema Único de Saúde (SUS) brasileiro⁸.

Outros fatores, também, relacionados incluem etnia, histórico familiar de DRC, glomerulonefrite, proteinúria, doença renal policística, infecções urinárias recorrentes, tabagismo, dislipidemia, síndrome metabólica, obesidade, anemia e doenças cardiovasculares⁹⁻¹¹. Nesse sentido, ações de prevenção que incluem o esclarecimento da população sobre o significado e a natureza assintomática e progressiva da DRC, bem como o controle dos fatores de risco são de extrema importância¹², uma vez que os pacientes podem apresentar um risco aumentado de complicações devido ao efeito silencioso dessa patologia¹³.

Conhecer o diagnóstico da doença renal e tratá-la de forma adequada¹⁴, com estratégias preventivas, visando o retardo da progressão da DRC¹⁵, pode minimizar o sofrimento dos pacientes, reduzindo as complicações e os resultados negativos a curto e longo prazo¹³, bem como os custos financeiros gerados com o cuidado terapêutico da doença e suas comorbidades¹⁴.

Diante do exposto, este estudo teve como objetivo analisar a frequência das etiologias para a predição da progressão da DRC em pacientes submetidos à hemodiálise no município de São João del Rei-MG, contribuindo, assim, para o levantamento de dados acerca da DRC no Brasil, indicando a prevalência, bem como os fatores que podem estar associados a essa doença.

2. MÉTODOS

Para investigar a prevalência da DRC e as etiologias de base associadas, foi realizado um estudo de natureza descritiva e observacional, envolvendo 143 pacientes de ambos os sexos submetidos à terapia renal substitutiva na Renalclin Clínica de Doenças Renais de São João del Rei, MG. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Humanas, Econômicas e da Saúde de Araguaína / FAHESA – ITPAC sob o parecer nº 2.073.875. Todos os participantes foram previamente informados sobre a utilização dos dados coletados para a realização do estudo, se voluntariaram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Os dados foram obtidos no sistema de registro computadorizado do Serviço de Hemodiálise NEFRODATA-ACD, versão 5.16.0.7368. Foram coletados dados em relação ao sexo, idade, tempo de início do tratamento, etnia, tabagismo, uso do álcool, atividade física, índice de massa corporal (IMC) e etiologia subjacente à DRC. A coleta de dados ocorreu no período de maio de 2017 a agosto do mesmo ano.

Para avaliar o estado nutricional do paciente, foi utilizada a classificação da Organização Mundial da Saúde (1997) para adultos, assim foi considerado IMC < 18,5 kg/m² baixo peso, entre 18,5 e 24,9 kg/m² peso adequado, entre 25 e 29,9 kg/m² sobrepeso, e para IMC ≥ 30 kg/m² obesidade. No que se refere ao tabagismo, a classificação foi realizada considerando as seguintes categorias: fumante, ex-fumante (não fuma há mais de seis meses) e nunca fumou. A determinação da etnia foi feita de acordo com a própria identificação do paciente.

Foi realizada análise descritiva por meio das distribuições de frequências e porcentagem e para as variáveis numéricas utilizou-se média ± desvio-padrão. O teste χ^2 e o teste Exato de Fisher foram utilizados para verificar diferenças de proporções entre as variáveis categóricas com o valor estatisticamente significativo de <0.05. As análises estatísticas foram realizadas utilizando-se o software IBM SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versão statistics 22 (*demo*) para Windows.

Realizou-se, ainda, o mapeamento e a seleção de bibliografias que se relacionavam diretamente com o objeto investigado. Neste sentido, recorreu-se a trabalhos de diferentes premissas metodológicas publicados entre 2003 e 2017, em língua portuguesa ou inglesa. As principais plataformas de pesquisa consultadas foram *PubMed*, *Medline*, *Scielo* e *Lilacs*.

3. RESULTADOS

Foram analisados os prontuários de 143 pacientes dos quais 56 (39,16 %) eram do sexo feminino e 87 (60,84 %) do sexo masculino. Entre os pacientes assistidos, 87 (60,84 %) eram brancos e 56 (39,16 %) não brancos. A idade média foi de $56,26 \pm 14,62$ anos. As características demográficas e clínicas estudadas são apresentadas na Tabela 1.

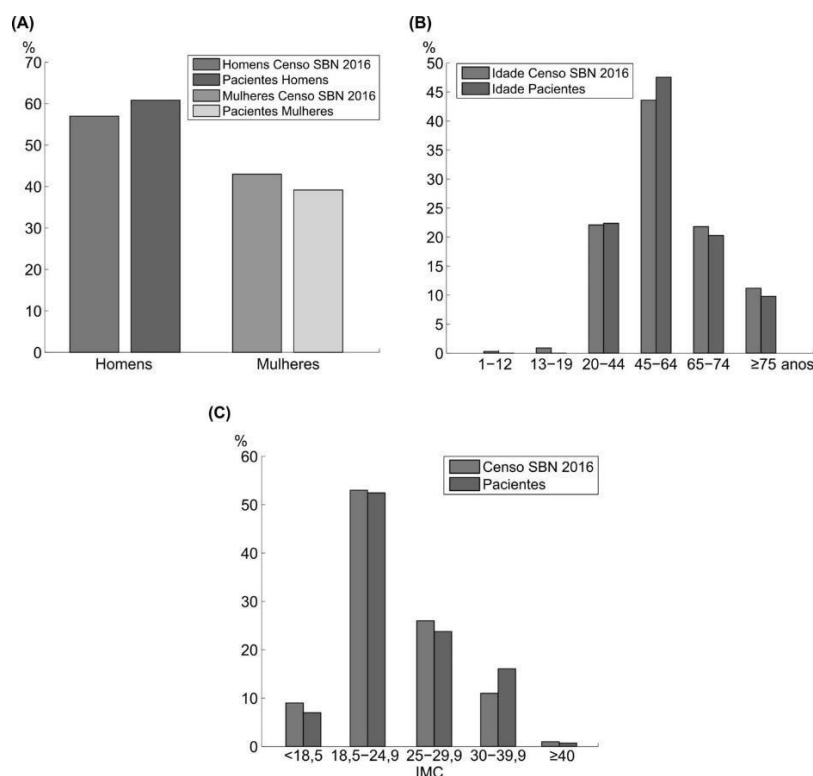
Tabela 1 – Características demográficas e clínicas dos pacientes – B: Branco; NB: Não Branco

Características	n				%			
	Masculino		Feminino		Masculino		Feminino	
	B	NB	B	NB	B	NB	B	NB
Pacientes	50	37	37	19	34,97	25,87	25,87	13,29
Etiologia								
<i>Diabetes mellitus</i>	18	10	15	5	12,59	6,99	10,49	3,50
Hipertensão Arterial Sistêmica	14	21	11	12	9,79	14,69	7,69	8,39
Glomerulonefrite	9	3	8	2	6,29	2,10	5,59	1,40
Rins Policísticos	2	3	0	0	1,40	2,10	0,00	0,00
Outros	7	0	3	0	4,90	0,00	2,10	0,00
Idade (anos)								
1 a 12	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00
13 a 19	0	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0,00
20 a 44	12	9	5	6	8,39	6,29	3,50	4,20
45 a 64	19	19	19	11	13,29	13,29	13,29	7,69
65-74	12	7	8	2	8,39	4,90	5,59	1,40
≥75	7	2	5	0	4,90	1,40	3,50	0,00
Idade (média ± desvio-padrão)	56,26 ± 14,62 anos							

Fonte: Conforme prontuários.

Considerando a distribuição por sexo, a comparação realizada entre os pacientes e o Censo 2016 da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SNB) não apresentou diferença significativa (Figura 1A). Do mesmo modo, a análise realizada para a faixa etária não mostrou diferença estatística (Figura 1B). Observou-se o predomínio de pacientes na faixa etária entre 45 e 64 anos, sendo 38 (26,57 %) do sexo masculino e 30 (20,98 %) do sexo feminino.

Figura 1 - Comparação (em porcentagem) entre os pacientes com DRC em tratamento no município de São João del Rei- MG e no Brasil. (A) Relação entre homens e mulheres com DRC. (B) Comparação entre as diferentes faixas etárias. (C) Comparação entre o IMC



Fonte: Sociedade Brasileira de Nefrologia (2016).

O baixo peso não foi incomum nos pacientes, 6,99 %. Entretanto, destaca-se que 40,56 % apresentaram sobrepeso/obesidade e 52,45 % peso adequado. A Figura 1C mostra a comparação do IMC dos pacientes com a população brasileira, o qual não apresentou diferença significativa. Considerando os pacientes com baixo peso, 3 (2,10 %) realizam algum tipo de atividade física e 1 (0,70 %) é fumante. Nos pacientes com o peso adequado, 17 (11,89 %) fazem atividade física e 6 (4,20 %) são fumantes. E, para o grupo com sobrepeso/obesidade, 11 (7,70 %) praticam atividade física e 10 (7,00 %) são fumantes.

A Tabela 2 detalha a frequência dos pacientes que fazem ou não atividade física e a prática ou não do tabagismo em função do IMC.

Tabela 2 – Relação entre IMC, atividade física e tabagismo. IMC: Índice de Massa Corporal

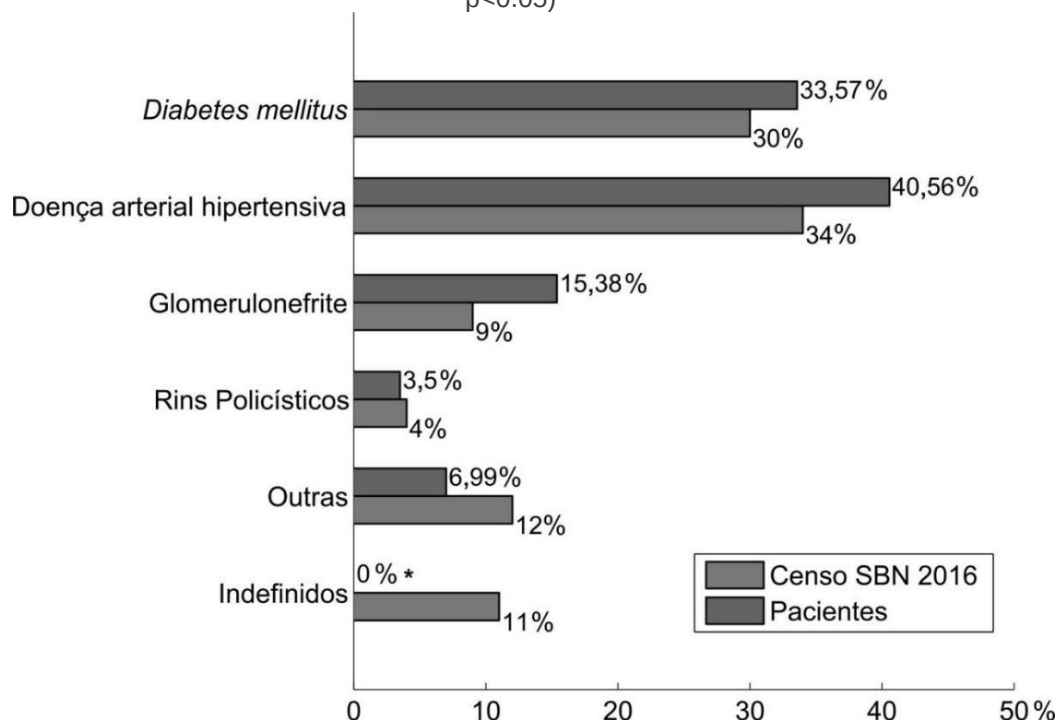
IMC	Atividade Física (ⁿ / _%)				Tabagismo (ⁿ / _%)					
	Masculino		Feminino		Masculino			Feminino		
	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Ex	Sim	Não	Ex
<18,5	3 2,10	5 3,50	0 0,00	2 1,40	1 0,70	5 3,50	2 1,40	0 0,00	2 1,40	0 0,00
18,5-24,9	15 10,49	35 24,48	2 1,40	23 16,08	2 1,40	43 30,07	5 3,50	4 2,80	21 14,69	0 0,00
25-29,9	7 4,90	14 9,79	2 1,40	11 7,69	4 2,80	16 11,19	1 0,70	2 1,40	10 6,99	1 0,70
30-39,9	1 0,70	6 4,20	1 0,70	15 10,49	2 1,40	2 1,40	3 2,10	2 1,40	10 6,99	4 2,80
≥40	0 0,00	1 0,70	0 0,00	0 0,00	0 0,00	1 0,70	0 0,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00

Fonte: Conforme prontuários.

No que se refere às etiologias que originaram a DRC, e consequente início da hemodiálise desses pacientes (Tabela 1), a hipertensão arterial sistêmica se mostrou como patologia mais frequente (40,56 %), seguida pelo *diabetes mellitus* (33,57 %), glomerulonefrite (15,38 %), outras (6,99 %) e rins policísticos (3,50 %). Observou-se diferença estatística entre os dados dos pacientes e o censo SBN 2016 (Figura 2) somente para as etiologias indefinidas ($p < 0,05$).

Adicionalmente, foi realizada a quantificação da prática de exercícios físicos nos pacientes que apresentaram hipertensão arterial sistêmica como etiologia de base à DRC, a qual foi a mais frequente. Do total de 58 pacientes (48,60 %), somente 13 homens (9,09 %) e 2 mulheres (1,40 %) praticavam algum tipo de atividade física.

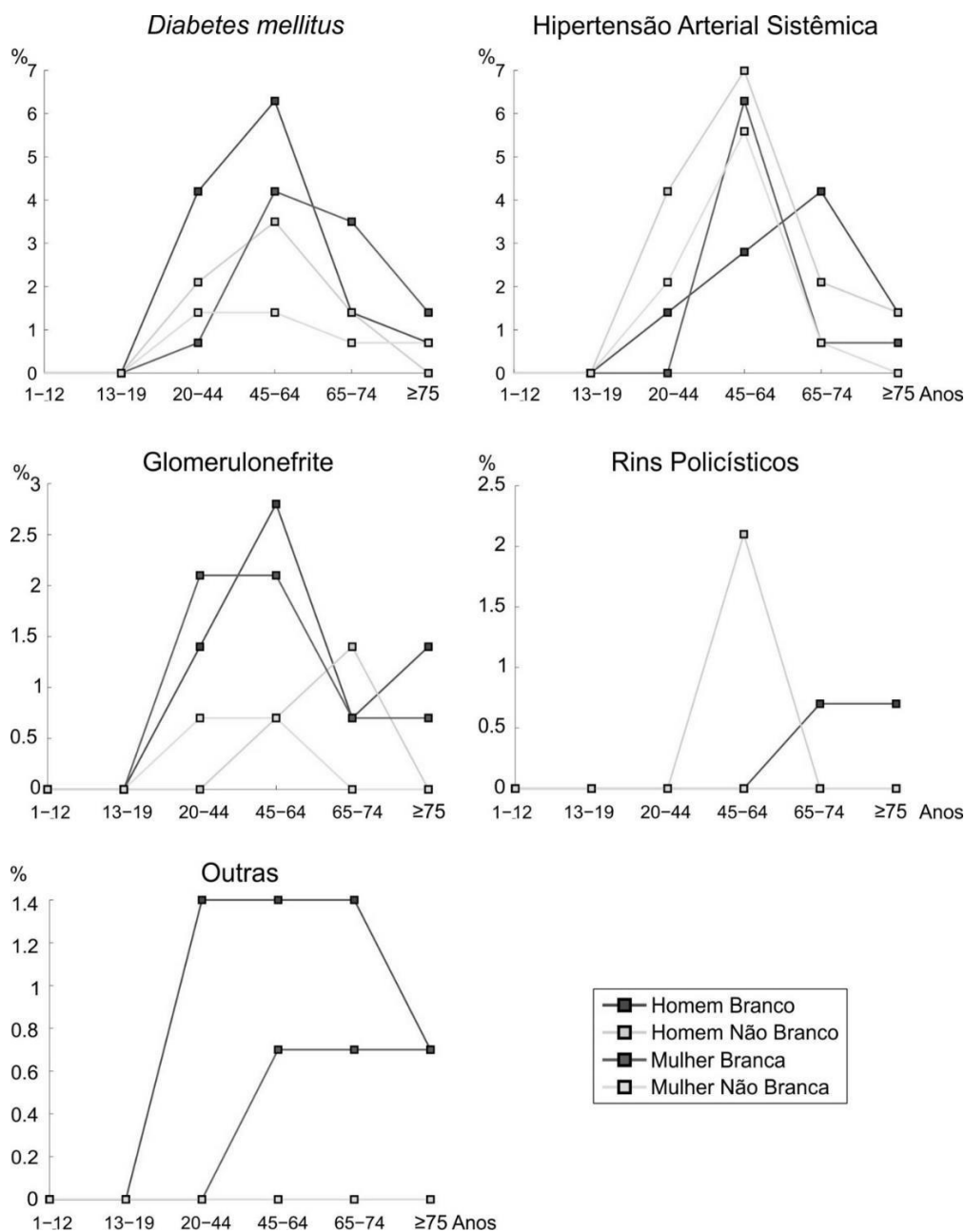
Figura 2 – Análise comparativa entre as patologias de bases referidas dos pacientes com DRC de São João del Rei e do Brasil, segundo o censo de 2016. Dados apresentados em porcentagem (* $p<0.05$)



Fonte: Sociedade Brasileira de Nefrologia (2016).

A distribuição das etiologias por sexo/etnia para cada faixa etária (Figura 3) apontou que para todos os pacientes a faixa etária mais representativa correspondeu a 45 a 65 anos. Em relação à hipertensão arterial sistêmica, houve um predomínio de homens negros (6,99 %) e mulheres brancas (6,29 %), acompanhado de mulheres não brancas (5,59 %) e homens brancos (2,80 %).

Figura 3 – Frequência entre as patologias de bases referidas dos pacientes com DRC de São João del Rei para cada faixa etária, separadas segundo sexo e etnia. Dados apresentados em porcentagem



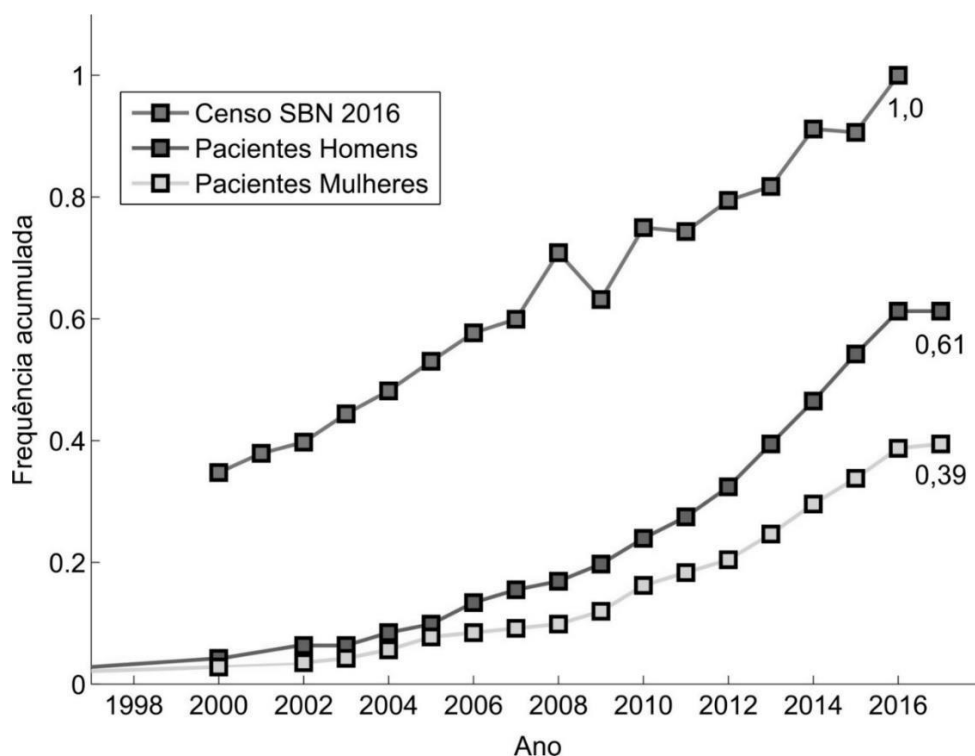
Para *diabetes mellitus*, houve prevalência de homens e mulheres brancas, com 6,20 % e 4,20 %, respectivamente. Seguidos de homens não brancos (3,50 %) e mulheres não brancas (1,40 %). No que concerne à glomerulonefrite, sobressaiu homens brancos (2,80 %) e mulheres brancas (2,10 %).

Já, para homens e mulheres negras não houve diferença, ambos com 0,70 %. Diferentemente das etiologias supracitadas, para rins policísticos só houve

ocorrência para mulheres não brancas, representando 2,10 % dos casos. E, para outras etiologias, houve casos somente para mulheres e homens brancos, representando 1,40 % e 0,70 %, respectivamente.

Com o intuito de analisar o número de pacientes com DRC por ano, foi calculada a frequência acumulada dos pacientes do sexo feminino e masculino que começaram a realizar o tratamento (Figura 4). Pode-se perceber um aumento gradativo entre 1997 e 2005, tanto para os pacientes do sexo masculino quanto feminino. A partir de 2006 foi necessário 4 anos para dobrar o número de pacientes masculinos (0,1 para 0,2) e femininos (0,08 para 0,16) com DRC que realizavam o tratamento, dobrando o número novamente em 2014 (0,47) para os pacientes do sexo masculino e em 2015 (0,33) para o sexo feminino. Em 2017, esse número chegou a 0,61 e 0,39, para os sexos masculino e feminino, respectivamente.

Figura 4 – Frequência acumulada dos pacientes dialíticos por ano em São João del Rei e no Brasil, segundo o censo de 2016. Os pacientes de São João del Rei foram divididos de acordo com o gênero



Fonte: Sociedade Brasileira de Nefrologia (2016).

4. DISCUSSÃO

A DRC é uma patologia complexa e pode ser considerada um problema de saúde pública¹ tanto em âmbito nacional, quanto mundial. A progressão dessa doença está associada a uma série de complicações graves², afetando milhões de pessoas de ambos os sexos e de todos os grupos étnicos¹.

Neste estudo, os dados obtidos em relação à distribuição dos pacientes por gênero, revelaram um predomínio do sexo masculino entre os pacientes com DRC, desses a maioria era branco (Tabela 1). Do mesmo modo, o censo realizado em 2016 pela SBN apontou que entre os pacientes brasileiros com DRC, a maioria era do sexo masculino, contudo não houve dados referentes à etnia. A análise de frequência entre os pacientes do sexo masculino e feminino e o censo 2016 (Figura 1A), revelou a mesma distribuição, indicando uma boa representatividade dos dados utilizados nesta pesquisa.

De acordo com Taal e Brenner¹⁰, os dados sobre o papel do gênero na determinação da DRC em humanos são contraditórios, porém muitos estudos sugerem que o sexo masculino está associado à piores resultados e a um maior risco de declínio da função renal^{16–18}. Complementarmente, a prevalência do sexo masculino poderia estar associada a menor frequência com que os homens procuram os serviços de saúde, aumentando a propensão ao desenvolvimento e a complicações associadas a etiologias como *diabetes mellitus* e hipertensão arterial sistêmica devido ao início tardio do tratamento¹⁹.

Contrariamente a maioria dos estudos demográficos que apontam uma prevalência da DRC em afrodescendentes^{6,10,12,18,20,21}, a prevalência neste trabalho foi de pacientes classificados como brancos (Tabela 1), similarmente a outras investigações acerca do perfil demográfico dos pacientes acometidos por essa patologia^{17,19,22,23}. Todavia, considerando o alto grau de miscigenação existente no Brasil, esse resultado pode não apresentar evidências conclusivas desta variável sobre a doença renal. Oliveira *et al.*²⁴ sugerem que os poucos estudos que abordam o assunto também não fornecem evidências de que afrodescendentes ou outros grupos étnicos brasileiros sejam vulneráveis à DRC²⁵.

A respeito da classificação dos pacientes por faixa etária, os dados obtidos apresentaram a mesma distribuição do censo realizado em 2016 (Figura 1B), indicando uma prevalência do acometimento da DRC em pacientes com idades entre

45 e 64 anos. O predomínio dessa faixa etária está em conformidade com estudos que relatam alterações renais anatômicas e fisiológicas a partir dos 40 anos de idade, uma vez que a função renal tende a diminuir naturalmente com a idade, tanto em homens como em mulheres²⁶.

O IMC é outro fator que está associado à DRC. Estudos transversais demonstraram uma relação positiva entre o IMC e a DRC²⁷⁻²⁹. No presente estudo, a maior incidência correspondeu a pacientes que apresentaram o peso adequado, IMC 18,5-24,5 kg/m². Contudo, houve ocorrências de pacientes com baixo peso (IMC < 18,5 kg/m²), e, principalmente, uma quantidade significativa de pacientes com sobrepeso/obesidade (IMC ≥ 25,0 kg/m²). A comparação dos dados com o censo SBN 2016 apresentou a mesma distribuição (Figura 1C), sem diferenças significativas.

Alguns estudos mostraram que um IMC basal mais elevado pode prever disfunção renal futura²⁹⁻³¹, além de estar associado à doenças cardiovasculares^{2,20,30}. Considerando os pacientes com sobrepeso/obesidade, somente 8 do sexo masculino (5,6 % do total estudado) e 3 do sexo feminino (2,1 % do total estudado) realizam algum tipo de atividade física, como pode ser observado na Tabela 2. A distribuição dos gêneros e a prática do tabagismo por IMC, não revelou diferenças significantes, analogamente à pesquisa realizada por Cohen *et al.*³².

Apesar da maioria dos estudos associarem um maior índice de mortalidade em pacientes com IMC mais elevado²⁹, existe, também, uma associação entre o baixo IMC e mortalidade em diversas populações de pacientes, incluindo vários estudos realizados na população em geral³³⁻³⁵. De acordo com Lu *et al.*³⁵, os níveis de IMC associados à sobrevida ideal podem variar significativamente, os quais incluem desde peso adequado, IMC 18,5-24,9 kg/m², até o estado de obesidade leve, IMC entre 30,0 a 35 kg/m².

Quanto à etiologia da DRC, do mesmo modo que o censo SBN 2016, a hipertensão arterial sistêmica foi a mais frequente, seguida do *diabetes mellitus*, glomerulonefrite, rins policísticos e outras patologias, apresentando 40,56 %; 33,57 %; 15,38 % e 3,5 % dos casos, respectivamente (Figura 2). De acordo com Cassini *et al.*¹⁹ as etiologias que mais contribuem para a progressão da DRC consistem na hipertensão arterial sistêmica e no *diabetes mellitus*. Juntas, essas duas enfermidades correspondem a 74,13 % dos casos das etiologias de base dos pacientes em tratamento e 64 % dos casos relatados no Brasil, segundo o censo SBN 2016. Apesar da importância dessas duas enfermidades, a glomerulonefrite foi responsável por

15,38 % dos casos registrados, sendo, portanto, considerada uma causa comum de DRC no Brasil e em outros países emergentes³⁶. Por serem patologias crônico-degenerativas, a falta de um controle mais rigoroso pode acelerar a perda da função renal e consequentemente levar os pacientes à terapia renal substitutiva¹⁹.

Considerando a distribuição dessas patologias de base por faixa etária (Figura 3), em crianças e adolescentes, não houve casos registrados. Porém, há uma diferença entre a etiologia da doença quando comparada as demais idades. Ao contrário das outras faixas etárias, que compreendem adultos e idosos, onde *diabetes mellitus* e hipertensão arterial sistêmica são as patologias subjacentes a DRC mais frequentes, as causas congênitas são responsáveis pela maior parte dos casos de DRC em crianças. Em países em desenvolvimento, como o Brasil, as causas são adquiridas, uma vez que os pacientes são encaminhados, na maior parte, nos estádios mais avançados da DRC³⁷. A partir da faixa etária que abrange 20 a 44 anos, observa-se um aumento para todas as etiologias de base, alcançando a amplitude máxima entre 45 e 64 anos. Esse aumento também foi observado em um estudo realizado por O'Hare *et al.*³⁸ em pacientes com *diabetes mellitus*, e por Ribeiro *et al.*³⁶, em pacientes acima dos 40 anos com diversas etiologias de base relacionadas à DRC. Contudo, a idade cronológica *per se* não pode ser considerada como base para decisões clínicas, e se faz necessária uma abordagem acurada, considerando as etiologias de base, o estado funcional e a qualidade de vida de cada paciente³⁹.

No que se refere à incidência de pacientes admitidos para terapia renal substitutiva, observou-se um aumento progressivo ao longo dos anos tanto para pacientes do sexo masculino quanto do sexo feminino (Figura 4), apesar da maior incidência para o sexo masculino. De acordo com Lugon⁴⁰, a taxa de crescimento anual dos pacientes em terapia substitutiva no ano de 2006 foi aproximadamente de 8,8 %, e em 2007 somente de 3,9 %. Segundo os dados do censo SBN 2016, após uma queda de 0,63 % em 2015, houve um aumento de 10,35 % em 2016. Considerando os dados do presente estudo, em 2006, observou-se um aumento de 35,71 % e 9,09 % para pacientes do sexo masculino e feminino, respectivamente. Em 2007, houve um aumento de 15,79 % para os pacientes do sexo masculino, e 8,33 % para o sexo feminino. E, embora tenha ocorrido um crescimento no ano de 2007, esse teve uma redução significativa quando comparado ao ano anterior, a qual, também, foi verificada no censo brasileiro, como pode ser visto na Figura 4. Apesar da queda observada no censo SBN 2016 para o ano de 2015, no presente estudo houve um

crescimento de 16,67 % e 14,29 % para homens e mulheres em terapia substitutiva, e em 2016, o crescimento foi de 12,99 % para os pacientes do sexo masculino e 14,58 % para os pacientes do sexo feminino.

Em conformidade com os resultados observados por Cordeiro *et al.*⁴¹ (2013), a taxa de pacientes que iniciaram o tratamento substitutivo foi maior que a incidência projetada para o Brasil no mesmo período de tempo. Estes dados revelaram que no Brasil, possivelmente, ainda não há um acesso eficiente ao tratamento por uma grande parcela da população, visto que o tratamento para a DRC não acompanha densidade populacional do país⁴⁰.

5. CONCLUSÃO

A DRC pode ser considerada uma doença comum na população mundial. No entanto, há poucos estudos acerca dessa enfermidade em diferentes faixas etárias e em diferentes grupos étnicos, principalmente no Brasil, onde há uma intensa miscigenação. Compreender os fatores de risco e as etiologias subjacentes nas populações mais susceptíveis, detectando-os precocemente pode retardar a progressão da DRC devido ao tratamento mais adequado, e reduzir o custo da terapia de substituição renal.

Atualmente, observa-se uma tendência de aumento no número de pacientes em tratamento renal substitutivo, por isso registros mais acurados podem ser necessários para uma melhor compreensão dos fatores que influenciam as tendências temporais e os padrões de incidência, bem como a prevalência da DRC. Com os resultados epidemiológicos obtidos nesse estudo, foi possível traçar um perfil mais detalhado dos pacientes renais crônicos em tratamento atendidos na Renalclin Clínica de Doenças Renais de São João del Rei, MG, delineando um paralelo entre as características demográficas e clínicas desses pacientes. Estes resultados poderão auxiliar nas decisões para melhorar a assistência à pacientes com DRC. Contudo, faz-se necessário a análise e divulgação de mais dados epidemiológicos de pacientes com DRC em tratamento renal substitutivo no país.

REFERÊNCIAS

1. Tomino Y. Pathogenesis and treatment of chronic kidney disease: A review of our recent basic and clinical data. *Kidney Blood Press Res.* 2014; 39:450–89. DOI: 10.1159/000368458
2. Thomas R, Kanso A, Sedor JR. Chronic kidney disease and its complications. *Prim Care.* 2008; 35:329– 44. DOI: 10.1016/j.pop.2008.01.008
3. Lesley A. Inker, MD, Bad C. Astor, PhD, Chester H. Fox, MD. et al. KDOQI US Commentary on the 2012KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713-735.
4. CPR for Pediatrics 1.1: Identifying Patients and Initiating Evaluation. *Am J Kidney Dis.* 2006; 47:17–27.
5. Bastos MG, Kirsztajn GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. *J Bras Nefrol.* 2011; 33:93–108. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000100013>
6. Teixeira FIR, Lopes MLH, Silva GA dos S, Santos RF. Survival of hemodialysis patients at a university hospital. *J Bras Nefrol.* 2015; 37:64–71. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20150010>
7. Chen RA, Scott S, Mattern WD, Mohini R, Nissenson AR. The case for disease management in chronic kidney disease. *Dis Manag.* 2006; 9:86–92. DOI: 10.1089/dis.2006.9.86
8. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Estratégias para o cuidado da pessoa com doença crônica. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 162p.
9. Kronenberg F. Emerging risk factors and markers of chronic kidney disease progression. *Nat Rev Nephrol.* 2009; 5:677–89. DOI: 10.1038/nrneph.2009.173
10. Taal MW, Brenner BM. Predicting initiation and progression of chronic kidney disease: Developing renal risk scores. *Kidney Int.* 2006; 70:1694–705. DOI: 10.1038/sj.ki.5001794
11. Couser WG, Remuzzi G, Mendis S, Tonelli M. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int.* 2011; 80:1258–70. DOI: 10.1038/ki.2011.368
12. Cristina M, Louvison P, Lucia V, Rodrigues L, Lemes S, Portas C, *et al.* Saúde em dados. *Bepa.* 2011; 8:23–42.
13. De Rosa S, Samoni S, Villa G, Ronco C. Management of chronic kidney disease patients in the intensive care unit: mixing acute and chronic illness. *Blood Purif.*

2017; 43:151–62. DOI: 10.1159/000452650

14. Freitas EB De, BASSOLI FA, VANELI CP. Perfil sociodemográfico de indivíduos com doença renal crônica em tratamento dialítico em clínica de Juiz de Fora, Minas Gerais. *HU Rev.* 2013; 39:45–51.
15. Junior JER. Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *J Bras Nefrol.* 2004; 26:1– 3.
16. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int.* 1996; 49:800–5.
17. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: A prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:2934–41.
18. Kazancioğlu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3:368–71. DOI:10.1038/kisup.2013.79
19. Cassini AV, Malagutti W, Sandro F, Rodrigues M, Deus RB De, Barnabe AS, *et al.* Avaliação dos principais fatores etiológicos em indivíduos portadores de insuficiência renal crônica em hemodiálise. *Con Sci Saúde.* 2010; 9:462–8.
20. McClellan WM. Epidemiology and risk factors for chronic kidney disease. *Med Clin North Am.* 2005; 89:419–45. DOI: 10.1016/j.mcna.2004.11.006
21. McClellan AC, Plantinga L, McClellan WM. Epidemiology, geography and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2012; 21:323–8. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3283521dae
22. Peres LAB, Biela R, Herrmann M, Matsuo T, Ann HK, Camargo MTA, *et al.* Estudo epidemiológico da doença renal crônica terminal no oeste do Paraná: uma experiência de 878 casos atendidos em 25 anos. *J Bras Nefrol.* 2010; 32:51–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002010000100010>
23. Moreira TM. Risk factors for chronic kidney disease in diabetics. *Rev Bras Clin Med.* 2011; 9:259–63.
24. Oliveira MB, Romão JE, Zatz R. End-stage renal disease in Brazil: Epidemiology, prevention, and treatment. *Kidney Int.* 2005; 68:82–6. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.09714.x
25. Zambonato TK, Thomé FS, Felipe L, Gonçalves S. Socioeconomic status of patients with end-stage renal disease on dialysis in northwestern Rio Grande do Sul - Brazil. 2004; 30:192–9.
26. Iseki K. Factors influencing the development of end-stage renal disease. *Clin Exp Nephrol.* 2005; 9:5–14. DOI: 10.1007/s10157-005-0341-3
27. Hallan S, De Mutsert R, Carlsen S, Dekker FW, Aasarød K, Holmen J. Obesity,

smoking, and physical inactivity as risk factors for CKD: Are men more vulnerable? *Am J Kidney Dis.* 2006; 47:396–405.
DOI:10.1053/j.ajkd.2005.11.027

28. Nomura I, Kato J, Kitamura K. Association between body mass index and chronic kidney disease: A population-based, cross-sectional study of a Japanese community. *Vasc Health Risk Manag.* 2009; 5:315–20.
29. Mallamaci F, Tripepi G. Obesity and ckd progression: Hard facts on fat ckd patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28:105–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gft391>
30. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int.* 2004; 65:1870–6. DOI: 10.1111/j.1523- 1755.2004.00582.x
31. Kramer H, Luke A, Bidani A, Cao G, Cooper R, McGee D. Obesity and prevalent and incident CKD: Thehypertension detection and follow-up program. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46:587–94. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.06.007
32. Cohen E, Fraser A, Goldberg E, Milo G, Garty M, Krause I. Association between the body mass index andchronic kidney disease in men and women. A population-based study from Israel. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28:130-5. DOI: 10.1093/ndt/gft072
33. Flegal KM, Kit BK, Orpana H. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2017; 309:71–82. DOI: 10.1001/jama.2012.113905
34. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-Specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA.* 2007; 298:2028-37. DOI: 10.1001/jama.298.17.2028
35. Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ, Quarles LD, Kovesdy CP. Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25:2088–96. DOI: 10.1681/ASN.2013070754
36. Ribeiro RDCHM, De Oliveira GASA, Ribeiro DF, Bertolin DC, Cesarino CB, De Lima LCEQ, *et al.* Caracterização e etiologia da insuficiência renal crônica em unidade de nefrologia do interior do Estado de São Paulo. *ACTA Paul Enferm.* 2008; 21:207–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-21002008000500013>
37. Harambat J, Van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27:363–73. DOI: 10.1007/s00467-011-1939-1
38. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, Bacchetti P, Garg AX, Kaufman JS, *et al.* Age Affects Outcomes in Chronic Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007; 18:2758–65. DOI: 10.1681/ASN.2007040422

39. Tonelli M, Riella M. Chronic kidney disease and the aging population. *J Cross Cult Gerontol.* 2014; 24:71–4. DOI: 10.4103/0971-4065.127881
40. Lugon JR. Chronic kidney disease in Brazil : A public health problem. *J Bras Nefrol.* 2009; 31:2–5.
41. Cordeiro A, Carrero J, Qureshi A, Cunha R, Lindholm B, Castro I, *et al.* Study of the incidence of dialysis in São Paulo, the largest Brazilian city. *Clinics.* 2013; 68:760–5. DOI: 10.6061/clinics/2013(06)06–5.

CAPÍTULO 10

ECOTURISMO – UMA PROPOSTA DE IMPLANTAÇÃO NA RESERVA PARTICULAR DE PATRIMÔNIO NATURAL FAZENDA PANTANAL, CODÓ- MA

Rebeca Reis Carvalho

Doutoranda em Turismo e Hotelaria pela Universidade Vale do Itajaí (UNIVALI)
Docente do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão –
Campus Codó

Endereço: S/N, Estr. Puraque – Zona Rural, Codó-MA, 65400-000

E-mail: rebeca@ifma.edu.br

Marlene Sousa Silva

Mestra em prática de desenvolvimento sustentável – Universidade Federal Rural do
Rio de Janeiro Docente do Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do
Maranhão – Campus Timon

Endereço: Av. Luís Firmino de Sousa, 3907, Timon/MA. CEP: 65635-468

E-mail: marlene.safira@ifma.edu.br

Emannuelle Rocha de Magalhães Moreira

Pós graduada em gestão ambiental e ecoturismo, Faculdade Latino-americana de
Educação (FLATED) docente da Universidade Federal do Maranhão

Endereço: Rua Lima Barreto, qd.25, It 23, Residencial Ouro Verde, Açailândia/MA
CEP: 65930-000

E-mail: e.rocha.magalhaes@hotmail.com

Francisco Magalhães de Moraes

In memoriam - aluno PIBIC/IFMA, Ensino Médio integrado ao Curso Técnico em
Meio Ambiente, Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Maranhão –
Campus Codó

E-mail: franciscomagalhaes.7@hotmail.com

Maria Roselane Alves de Oliveira

Mestranda em fitopatologia na Universidade Federal Rural de Pernambuco

Endereço: Rua Dom Manuel de Medeiros, s/n – Dois Irmãos, Recife/PE. CEP:
52171-900

E-mail: roselany.alves@hotmail.com

Anna Michelly Barroso de Sousa

Pós-graduanda em Libras/Português: tradução e interpretação, Instituto ATHENAS,
psicóloga do Centro de Assistência Psicossocial – CRAS

Endereço: Vila damasceno, Colinas-MA, Cep: 65690-000

E-mail: anna.michelly@hotmail.com

RESUMO: Considerado como um tipo de turismo de baixo impacto ambiental, o ecoturismo é feito por pequenos grupos com possibilidade de sustentação econômica, tanto para as unidades de conservação (UC's) onde ele possa ser praticado, como para as comunidades humanas locais em termos de geração de renda. O presente artigo tem como objetivo elaborar uma proposta de implantação do Ecoturismo na Reserva Particular de Patrimônio Natural Fazenda Pantanal, baseado em princípios

de sustentabilidade ambiental, no município de Codó-MA. A metodologia utilizada foram pesquisas documental, bibliográfica e, principalmente, de campo, que foi desenvolvida através de entrevistas com perguntas semi-estruturadas, com relatos de experiências e registros fotográficos. O resultado da pesquisa aponta para a realização de um diagnóstico ambiental mais preciso e detalhado, que terá como objetivo identificar os fatores físicos, bióticos e antrópicos, da região em estudo, bem como as interações que eles estabelecem entre si por meio das quais se apreende a dinâmica dos ecossistemas. O diagnóstico deverá caracterizar as potencialidades e vulnerabilidades da área, face às atividades transformadoras previstas. Dessa forma, conclui-se que a prática do ecoturismo só torna-se viável se for adotado um modelo de planejamento e gestão adequada com a participação de todos, sejam os proprietários, turistas, comunidades e população local, respeitando as atribuições de cada um e promovendo atividades de geração de emprego e renda baseada em princípios da sustentabilidade.

PALAVRAS-CHAVE: Unidades de conservação; Comunidades; Desenvolvimento sustentável; Ecoturismo; Educação ambiental.

ABSTRACT: Considered as a type of tourism with low environmental impact, ecotourism is done by small groups with the possibility of economic support, both for the conservation units (UCs) where it can be practiced, and for the local human communities in terms of income generation. This article aims to elaborate a proposal for the implementation of Ecotourism in the Pantanal Farm Private Natural Heritage Reserve, based on principles of environmental sustainability, in the municipality of Codó- MA. The methodology used was documentary, bibliographic and mainly field research, which was developed through interviews with semi-structured questions, with reports of experiences and photographic records. The result of the research points to a more precise and detailed environmental diagnosis, which will aim to identify the physical, biotic and anthropic factors of the region under study, as well as the interactions that they establish among themselves through which the dynamics of ecosystems are apprehended. The diagnosis should characterize the potentialities and vulnerabilities of the area, in face of the foreseen transformative activities. Thus, it is concluded that the practice of ecotourism only becomes viable if an adequate planning and management model is adopted with the participation of all, whether the owners, tourists, communities and local population, respecting the attributions of each one and promoting activities of employment and income generation based on principles of sustainability.

KEYWORDS: Conservation units; Communities; Sustainable development; ecotourism; Environmental education.

1. INTRODUÇÃO

O termo ecoturismo surgiu por volta dos anos de 1980, acompanhando o crescimento do interesse mundial pela integridade do meio ambiente natural e a necessidade de conservá-lo, e como uma reação aos impactos negativos causados pelo turismo de massa a em ambientes naturais (PASSOLD; KINKER, 2010).

Considerado como um tipo de turismo de baixo impacto ambiental, o ecoturismo é feito por pequenos grupos com possibilidade de sustentação econômica, tanto para as unidades de conservação (UC's) onde ele possa ser praticado, como para as comunidades humanas locais em termos de geração de renda (CORIOLANO, 2006). Essa definição, com ênfase no aspecto econômico, amplia-se e converge ainda para o aspecto da relevância ambiental, segundo a perspectiva adotada pela EMBRATUR, que considera o Ecoturismo “um segmento da atividade turística que utiliza, de forma sustentável, o patrimônio natural e cultural, incentiva sua conservação e busca a formação de uma consciência ambientalista, por meio da interpretação do a Turismo de massa: tipo de turismo realizado pelas pessoas de menor nível de rendimentos, viajando na sua maioria, em grupos, ocasionando grandes impactos ambientais no local visitado, sendo escassos os seus gastos, a sua permanência de curta duração, ocupando, em regra, os estabelecimentos hoteleiros de menor categoria e os meios complementares de alojamento (parques de campismo, apartamentos, quartos particulares, entre outros). Ambiente, promovendo o bem-estar das populações envolvidas” (EMBRATUR, 1994 apud PEDRINI, 2007).

Do ponto de vista teórico, a análise dessa definição e de várias outras encontradas na literatura acerca do tema em questão, destacam como aspectos em comum, a ligação do Ecoturismo aos pilares do desenvolvimento sustentável, que de acordo com Pelicioni e Toledo (2010) são: o uso adequado dos recursos naturais, que garanta a sua conservação; o envolvimento das populações locais, respeitando-se sua cultura; e a formação de uma consciência ambientalista que, poderá ser estimulada se fizer parte de um processo educativo. Percebe-se, assim, que o Ecoturismo é um exemplo, dentre muitos, de como colocar em prática os princípios da sustentabilidade e gerar alternativas de novos negócios na economia com equilíbrio ambiental e participação da comunidade local. Para isso, utiliza a Educação Ambiental como instrumento técnico-metodológico de singular importância e

aplicabilidade no desenvolvimento de um Ecoturismo realmente sustentável (MILHOMENS, 2002). Dentre as atividades a serem desenvolvidas no Ecoturismo, é possível relacionar diferentes modalidades: acampamento ou camping (pernoite em barracas instaladas no meio natural), caminhada (pode ser em trilhas ou não), cavalgada, ciclismo, escalada (em montanhas ou paredões de rocha), espeleoturismo (exploração de cavernas), arvorismo (explorar o extrato superior das matas, por meio de cordas, passarelas e mirantes), mergulho, montanhismo (caminhadas e acampamentos em regiões montanhosas), observação da fauna e da flora, passeios de barco ou jipe, rafting (bote de borracha para descer rios e corredeiras), rapel (técnica de descida de obstáculos controlada por um cabo), a pesca amadora esportiva (prática de captura de peixes em rios, lagos e mares), entre outras (GOIDANICH; MOLETTA, 2000).

No Brasil, experiências de desenvolvimento do Ecoturismo em UC's vem buscando adotar os princípios da sustentabilidade em favor do meio ambiente, favorecendo a natureza e o elemento humano. Segundo Moraes (2000), o Programa Nacional de Desenvolvimento de Pólos Ecoturísticos (PNDPE), desenvolvido em 1996, foi o ponto de partida para a implantação da atividade de Ecoturismo nas primeiras unidades de conservação, inicialmente parques nacionais e entornos, administradas pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA).

De acordo com a Lei n. 9.985, de 18 de julho de 2000, que instituiu o Sistema Nacional de Unidades de Conservação da Natureza (SNUC), as unidades de conservação compreendem o “espaço territorial e seus recursos ambientais, incluindo as águas jurisdicionais, com características naturais relevantes, legalmente instituído pelo Poder Público, com objetivos de conservação e limites definidos, sob regime especial de administração, ao qual se aplicam garantias adequadas de proteção” (BRASIL, 2000). Conhecida também como “Lei do SNUC”, essa lei estabeleceu critérios e normas para a criação, implantação e gestão das unidades de conservação, na qual define duas categorias de UCs: unidades de uso sustentável e unidades de proteção integral. Dentro das unidades de uso sustentável encontra-se a Reserva Particular do Patrimônio Natural (RPPN), “área privada, gravada com perpetuidade, com o objetivo de conservar a diversidade biológica” (BRASIL, 2000).

No Estado do Maranhão, são reconhecidas pelo Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) 11 (onze) RPPN's,

localizadas nas regiões Centro e Norte do Estado e compreendem uma área de 3738.28 hectares (ha), segundo o Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio) (2011).

Dentre elas podemos destacar a RPPN Fazenda Pantanal, localizada no município de Codó- MA, com uma área de 40,7664 hectares (ha), que foi escolhida como objeto de estudo por apresentar um grande potencial ecoturístico praticamente inexplorado.

Ante ao exposto, o problema de pesquisa que orientou a presente proposta de investigação foi situado a partir das seguintes questões: Quais são os recursos naturais e culturais existentes na RPPN Fazenda Pantanal? Quais são as atividades de Ecoturismo que podem ser desenvolvidas na referida unidade de conservação favorecendo o proprietário e a comunidade do entorno e corroborando com os princípios da sustentabilidade turística? Como deverá ocorrer a integração entre a RPPN Fazenda Pantanal e os setores envolvidos direto ou indiretamente com o turismo no município de Codó? Acredita-se que o estudo preencherá uma lacuna ante ao contexto citado, delineando um quadro situacional que poderá refletir uma situação particular, mas também contributiva para as discussões sobre as práticas ecoturísticas no Maranhão.

O objetivo geral da pesquisa foi elaborar uma proposta de implantação do Ecoturismo na Reserva Particular de Patrimônio Natural Fazenda Pantanal, baseado em princípios de sustentabilidade ambiental, no município de Codó-MA. Dessa forma os objetivos específicos foram: identificar os recursos naturais e culturais existentes na Reserva; avaliar a infraestrutura local; identificar o proprietário, a comunidade do interior e do entorno, as organizações não governamentais e os setores público e privado envolvidos com o turismo no município; demonstrar a importância do fortalecimento das bases locais para a sustentabilidade no Ecoturismo e propor atividades ecoturísticas baseadas nos princípios de sustentabilidade ambiental.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Sabe-se que uma das formas de se buscar a sustentabilidade nas unidades de conservação é através do desenvolvimento do Ecoturismo, principalmente em áreas que já possuem um cenário favorável como é o caso Reserva Particular do Patrimônio Natural (RPPN) Fazenda Pantanal. No entanto, faz-se necessário realizar um

levantamento dos recursos naturais e culturais encontrados na reserva, para propor atividades ecoturísticas que priorizem o envolvimento dos proprietários e comunidade do entorno, levando em consideração seus hábitos e cultura; a integração entre atores sociais, como associações, empreendedores de turismo, prefeitura, conselho municipal de turismo; o planejamento na conservação, manutenção e gestão dos atrativos; o fortalecimento de associações locais de monitores ambientais, de proprietários de pousadas e restaurantes; a viabilização de infraestrutura básica de acessos, saneamento, energia e comunicações; a implantação de equipamentos turísticos como pousadas, atrativos e postos de informações que se adequem aos padrões culturais locais; assim como a melhoria dos serviços básicos para a população local que podem se beneficiar com o turismo, como saúde, educação, transporte, sinalização, entre outros (VITAE CIVILIS; WWF-BRASIL, 2003).

Nesse contexto, o procedimento adotado inicialmente para a elaboração da proposta de implantação do Ecoturismo na RPPN Fazenda Pantanal, foi a pesquisa documental com uso de fontes primárias, provenientes de órgãos/instituições que realizaram estudos e/ou observações, gerando arquivos, fontes estatísticas e fontes não-escritas, tais como dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (2010), do Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis (IBAMA) (2011), do Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio) (2011), da Prefeitura Municipal de Codó-MA, além de Portarias e Leis dos Ministérios do Meio Ambiente e do Turismo, entre outras fontes. No segundo momento foi realizada a pesquisa bibliográfica, que se caracterizou por buscar a explicação do problema a partir de referências teóricas publicadas em livros, revistas e outros (RAMPAZZO, 2002). Os temas de referência contemplaram os descritores do ecoturismo, sustentabilidade, comunidade, turismo, unidade de conservação e educação ambiental.

Posteriormente, foi feita a pesquisa de campo, que proporcionou um contato direto com a realidade natural e social, com observações in loco, registro fotográfico e relato de experiências (CARLINI, 2004). A pesquisa encontra-se em sua fase inicial, no qual foi possível coletar apenas dados qualitativos, com a realização de entrevistas semi-padronizadas e observações de campo, que investigaram o potencial ecoturístico e as atividades já desenvolvidas na reserva, avaliaram a infraestrutura existente, identificaram a comunidade do interior e do entorno e os órgãos envolvidos como turismo, além de buscarem alternativas para as atividades que possam ser

desenvolvidas na RPPN. O universo pesquisado foi a comunidade do interior e do entorno da RPPN Fazenda Pantanal, os órgãos envolvidos com o turismo no município e profissionais que desenvolveram qualquer tipo de pesquisa no local. Utilizou-se o recurso da amostragem, definida como não probabilística acidental, no qual foram entrevistadas as pessoas que se fizeram presentes no momento da pesquisa e concordaram com a realização da mesma. O tamanho da amostra foi definido no próprio local.

A RPPN Fazenda Pantanal localiza-se a aproximadamente a 6 km da área urbana de Codó, a margem direita da rodovia MA 123 que liga Codó a Coelho Neto, na localidade Providência.

O município de Codó está localizado na Mesorregião Leste do Estado do Maranhão e encontra-se inserido na Microrregião de Codó. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2010), possui uma área territorial de 4.361,318km², uma população aproximada de 118.038 hab. e está entre as cidades mais desenvolvidas economicamente do Estado.

Situada nesse município, verificou-se que é um dos primeiros registros de unidades de conservação até a data de 24 de fevereiro de 1999, na qual foi instituída pela Portaria 21/99-N, que reconhece a Fazenda Pantanal como Reserva Particular do Patrimônio Natural (RPPN), pelo Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade (ICMBio) (2011).

A referida unidade de conservação possui um quadro de excepcional diversidade biológica e genética, assim como elevados índices de endemismo, tanto no que se refere à fauna quanto à flora. A região é permeada por matas ciliares e veredas, que acompanham os cursos d'água como o Brejo da Providência. Quanto à infraestrutura, a área dispõe de energia elétrica, água de poço manual e do brejo, restaurante, banheiros e área de lazer.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para Brito (2000), o Ecoturismo em unidades de conservação vem crescendo no Brasil em qualidade e quantidade, e, em termos da gestão das unidades, tem oferecido aos administradores uma dimensão palpável de sua performance administrativa e da imagem que a unidade tem para o público, essa avaliação ocorre a partir de componentes como: atrativos naturais e culturais, instalações e serviços,

acessibilidade, envolvimento com a comunidade através de projetos de educação ambiental da promoção de atividades que geram emprego e renda.

Durante o desenvolvimento da pesquisa na RPPN Fazenda Pantanal foi possível conhecer a variedade da fauna local, com destaque para os pequenos mamíferos roedores (cutia, paca, tatu, preá); diversas aves (beija-flor, pipira, sabiá, bem-te-vi, gavião, coruja); alguns répteis (lagartos, camaleão, cobras) e insetos (como formigas bravas de solo e de árvores típicas destes biomas)

A flora localizada próxima ao brejo caracteriza-se por ser hidrófila, destacando-se as espécies: *Myconia macrothyrsa* (figura 1), Banana braba (figura 2) e vegetais com raízes aéreas. Destacam-se, ainda, muitas espécies aquáticas. (figura 3).

Figura 1: *Myconia macrothyrsa*

Figura 2: Banana braba

Figura 3: Espécies aquáticas



Fonte: Os Autores.

Apesar de possuir uma grande diversidade de recursos faunísticos e florísticos, constata-se que a reserva não possui ainda um plano de manejo, o que é de fundamental importância para o desenvolvimento de projetos de educação ambiental e dimensionamento de atividades a serem implantadas.

Em relação aos recursos culturais, podemos destacar apenas a culinária, que apesar de ser ofertada em uma estrutura mínima necessária (figura 4) para receber estudantes, turistas e a comunidade local, busca ofertar pratos típicos da região como galinha caipira, panelada, buchada, arroz de carneiro, juçara, entre outros.

A RPPN compreende uma área de aproximadamente 1.500 m², com atrativos naturais como uma lagoa que é alimentada por um riacho permanente denominado Providência (figura 5), que corta toda sua extensão, formando um belíssimo balneário (figura 6). Além disso, encontramos áreas de preservação praticamente inalteradas

pela ação antrópica e de difícil acesso, destacando muita umidade no solo, palmeiras de grande porte e vegetação variada com copas de árvores que se encontram à aproximadamente 15 metros de altura evitando que a insolação chegue ao solo (figura7).

Figura 4: Estrutura para recepção de visitantes. Providência.



Figura 5: Lagoa alimentada pelo riacho



Fonte: Os Autores.

Figura 6: Balneário.



Figura 7: Áreas praticamente inalteradas.



Fonte: Os Autores.

Quanto à infraestrutura, a reserva não possui qualquer tipo de hospedagem, oferta aos visitantes atividades de trilhas ecológicas e diversão em

Braz. J. Hea. Rev, Curitiba, v. 3, n. 6, p.19608-19618. nov./dez. 2020. ISSN 2595-6825 133

alguns brinquedos como tobogã, gangorra, balanços, entre outros. O período de funcionamento limita-se aos sábados e domingos sempre administrado pelo proprietário.

A unidade de conservação conta com o apoio de apenas 01 (uma) família instalada no seu interior, que é responsável pela manutenção e preservação do local, sem, contudo, oferecer possibilidades de geração de emprego e renda à comunidade do entorno, que sobrevive da agropecuária e praticamente não interage com o proprietário da reserva para oferta de produtos e serviços.

Verificou-se no final da pesquisa, que falta a realização de um diagnóstico ambiental mais preciso e detalhado, que terá como objetivo identificar os fatores físicos, bióticos e antrópicos, da região em estudo, bem como as interações que eles estabelecem entre si por meio das quais se apreende a dinâmica dos ecossistemas. O diagnóstico, deverá caracterizar as potencialidades e vulnerabilidades da área, face às atividades transformadoras previstas.

4. CONCLUSÕES

A definição de Ecoturismo é enfática sobre a importância de princípios como a conservação do patrimônio ambiental e cultural e a educação ambiental. Estabelece para isso, de acordo com os conceitos de sustentabilidade, que para o desenvolvimento do Ecoturismo, é necessário realizar um processo de planejamento com inventários, diagnósticos, análises de oferta e demanda, determinação de capacidade de carga turística e recreativa, elaboração de planos de condução de impactos, identificação de projetos, ações, fontes de financiamento e parceiros que possam contribuir direta ou indiretamente para a mitigação dos potenciais impactos negativos e maximização dos benefícios do Ecoturismo, itens estes, que compõem, em sua maioria, um plano de manejo de uma unidade de conservação.

O processo de planejamento deve ser participativo, permitindo a integração proativa das comunidades tradicionais do interior e do entorno da localidade com os demais atores envolvidos no Ecoturismo, como: governo federal, estadual e municipal, ONGs, instituições de ensino e o trade (rede de serviços turísticos). Esses representantes são potenciais parceiros da conservação dessas áreas, porém, para tanto, é preciso que sejam planejados e desenvolvidos mecanismos que possam beneficiá-los; nesse sentido, o ecoturismo coloca-se como uma das possibilidades.

Torna-se de fundamental importância reconhecer que, desde o processo de implantação da RPPN Fazenda Pantanal não houve a elaboração do plano de manejo para nortear suas ações e o interesse ou oportunidade de inserir a comunidade nas atividades da mesma, o que ampliaria seu universo de atrativos, tais como a realização de ciclismo, cavalgada, acampamento, caminhada, arvorismo, observação da fauna e da flora, passeios de barco ou jipe, rapel, a pesca amadora esportiva, entre outras. É notável também, a ausência de parceria com as instâncias de governo já mencionadas ou qualquer outro órgão, para aquisição de financiamentos ou assessoria técnica.

A unidade de conservação possui um elevado potencial ecoturístico, porém, falta um diagnóstico mais detalhado dos seus recursos, bem como um levantamento preciso dos potenciais atores que poderão participar do planejamento e gestão da referida unidade.

É fundamental que se tenha conhecimento das principais potencialidades e também das deficiências das unidades de conservação, uma vez que cada “personagem” envolvido na prática do Ecoturismo deve reconhecer seu papel para o seu adequado desenvolvimento, e incluem-se aí os turistas, os moradores dos locais visitados, as populações tradicionais e os órgãos responsáveis por sua gestão e implementação (PELICIONI; TOLEDO, 2010 apud PHILIPPI Jr; RUSCHMANN, 2010).

REFERÊNCIAS

BRASIL. INSTITUTO CHICO MENDES DE CONSERVAÇÃO DA BIODIVERSIDADE. UNIDADES DE CONSERVAÇÃO. Reservas Particulares do Patrimônio Natural – RPPN – Maranhão. Disponível em: <<http://sistemas.icmbio.gov.br/simrppn/publico/rppn/MA/>>. Acesso em: 20 jan. 2012.

BRASIL. Sistema Nacional de Unidades de Conservação (Lei n. 9.985). Brasília: Ministério do Meio Ambiente e da Amazônia Legal, 2000.

BRITO, C.W.de. Unidades de Conservação: intenções e resultados. São Paulo: Annablume, 2000. 230p.

CARLINI, A.L. Procedimentos de ensino: escolher e decidir. In: SCARPATO, M.(Orgs.). Os procedimentos de ensino fazem a aula acontecer. 1.ed. São Paulo: Avercamp, 2004. 133p.

CORIOLOANO, L.N.M.T. Bases Conceituais do Desenvolvimento e do Ecoturismo. In: QUEIROZ, O. T. M. M. (Orgs.). Turismo e Ambiente – Temas Emergentes. Campinas-SP: Alínea, 2006. 196p.

GOIDANICH, K.L.; MOLLETA, V.F. Turismo Ecológico. 3. ed. Porto Alegre, RS: SEBRAE, 2000.64p.

IBGE – INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Cidades. 2010. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/cidadesat/topwindow.htm?1>. Acesso em: 20 de jan. 2012.

MILHOMENS, A. Ecoturismo na Mata Atlântica: alternativas para a sustentabilidade. In: MOSLEY, M.G.V; MOSLEY, R. (Orgs.). Desenvolvimento Sustentável em Petrópolis. Petrópolis-RJ: Viana e Mosley, 2002. 122p.

MORAES, W.V. Ecoturismo: um bom negócio com a natureza. Viçosa-MG: UFV, 2000. 158p.

PASSOLD, A.J.; KINKER, S.M.S. Visitação sustentável em Unidade de Conservação. In: PHILIPPI Jr; A.; RUSCHMANN, D.V.M (Orgs.) Gestão Ambiental e Sustentabilidade no Turismo. 1.ed. Barueri, SP: Manole, 2010.1027p.

PEDRINI, A. G. A educação ambiental no ecoturismo brasileiro: passado e futuro. In: SEABRA, G.(Orgs.). Turismo de Base Local: identidade cultural e desenvolvimento regional. João Pessoa-PB: UFPB, 2007. 358 p.

PELICIONI, M.C.F; TOLEDO, R.F. Educação para o turismo: Turistas e Comunidade. In: PHILIPPI Jr; A.; RUSCHMANN, D.V.M (Orgs.) Gestão Ambiental e Sustentabilidade no Turismo. 1.ed. Barueri, SP: Manole, 2010.1027p.

RAMPAZZO, L. Metodologia Científica: para alunos dos cursos de graduação e p s-graduação. 4 ed. São Paulo: Loyola, 2002. 150 p.

VITAE CIVILIS; WWF-BRASIL. Sociedade e ecoturismo: na trilha do

desenvolvimento sustentável: como diferentes atores sociais podem, de forma participativa, elaborar planos estratégicos de conservação e geração de renda. São Paulo: Peirópolis, 2003. 144 p.

CAPÍTULO 11

A INFLUÊNCIA DO SONO NA QUALIDADE DE VIDA E NO DESEMPENHO UNIVERSITÁRIO DE DISCENTES DO CURSO DE MEDICINA

Vanessa Lara Guimarães

Acadêmico do Curso de Medicina no Centro Acadêmico de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Instituição: Centro Acadêmico de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária – Anápolis/GO. CEP: 75083-515

E-mail: vanessalaraguimarães@gmail.com

Isabella Carneiro Oliveira Gonçalves Vaz

Acadêmico do Curso de Medicina no Centro Acadêmico de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Instituição: Centro Acadêmico de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária – Anápolis/GO. CEP: 75083-515

E-mail: isabellacarneirovaz@gmail.com

Isabella Reis Ristov

Acadêmico do Curso de Medicina no Centro Acadêmico de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Instituição: Centro Acadêmico de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária – Anápolis/GO. CEP: 75083-515

E-mail: isabellaristov2019@gmail.com

Felipe Carrijo Montella

Acadêmico do Curso de Medicina no Centro Acadêmico de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Instituição: Centro Acadêmico de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária – Anápolis/GO. CEP: 75083-515

E-mail: montellafelipe@gmail.com

Gabriel Somma de Araújo

Acadêmico do Curso de Medicina no Centro Acadêmico de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Instituição: Centro Acadêmico de Anápolis – UniEVANGÉLICA

Endereço: Av. Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária – Anápolis/GO. CEP: 75083-515

E-mail: Somma.med17@gmail.com

Higor Chagas Cardoso

Médico Cirurgião Vascular. Mestre e Doutorando pelo Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás

Professor do Curso de Medicina do Centro Universitário de Anápolis

Instituição: Centro Acadêmico de Anápolis – UniEVANGÉLICA
Endereço: Av. Universitária, Km 3,5, Cidade Universitária – Anápolis/GO. CEP:
75083-515
E-mail: medhigor@gmail.com

RESUMO: Os aspectos que influenciam o sono e, conseqüentemente, a qualidade de vida têm sido considerados cada vez mais importantes para a saúde e, por isso, devem ser considerados de extrema importância na rotina diária de discentes, os quais tendem a negligenciá-lo devido às exigências do seu meio universitário. Assim, tem-se como objetivo deste estudo descrever a influência do sono na qualidade de vida e, principalmente, no desempenho acadêmico dos discentes do curso de medicina, buscando compreender os impactos dele em suas funções laborais. Trata-se de um estudo transversal, analítico e descritivo que será feito com a população da instituição de ensino superior do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA, sendo os acadêmicos de medicina matriculados do 1º, 2º, 3º e 4º ano o foco da pesquisa. Serão utilizados os questionários Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI) e a Escala de Sonolência de Epworth (ESE), que são padronizados e validados internacionalmente e para uso no Brasil. Portanto, visa-se comprovar que esses aspectos estão relacionados diretamente como estilo de vida acadêmica dos discentes de medicina do Centro Universitário de Anápolis. Ao analisar os resultados dos hábitos do sono dos discentes do curso de medicina, conclui-se que esse grupo apresenta distúrbios do sono consideráveis, sonolência diurna excessiva e uso de substâncias estimuladoras e de indutoras do sono.

PALAVRAS-CHAVE: Higiene do sono; Medicina do sono; Qualidade de vida; Saúde do discente.

ABSTRACT: The aspects that influence sleep and, consequently, the quality of life have been considered increasingly important for health and, therefore, should be considered of utmost importance in the daily routine of students - who tend to neglect it due to the demands of the university environment. Thus, the objective of this study is to describe the influence of sleep on quality of life and, especially, the academic performance of medical students, seeking to understand the impacts of these habits on their work functions. This is a cross-sectional, analytical and descriptive study that will be done with the population of the higher education institution of the University Center of Anápolis – UniEVANGÉLICA, being enrolled medical students of the 1st, 2nd, 3rd and 4th year the focus of the research. Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and Epworth Sleepiness Scale (ESE) questionnaires will be used, which are standardized and validated internationally and for use in Brazil. Therefore, we aim to prove that these aspects are causally related to the academic lifestyle of medical students at the University Center of Anápolis. When analyzing the results of the sleep habits of students of the medical course, it is concluded that these group have considerable sleep disorders, excessive daytime sleepiness and use of stimulating and inhibiting substances.

KEYWORDS: Sleep Hygiene; Sleep medicine; Quality of life; Student's health.

1. INTRODUÇÃO

O sono corresponde a um estado fisiológico e comportamental complexo e cíclico. No ser humano, é composto por cinco estágios, estando os quatro primeiros na etapa de “Movimento Não- Rápido dos Olhos” (do inglês, *Non-Rapid Eye Movement* - NREM) e o último na etapa de “Movimento Rápido dos Olhos” (do inglês, *Rapid Eye Movement*- REM). A diferença entre os estágios se dá por meio dos movimentos oculares, do padrão respiratório, dos movimentos corporais e, principalmente, do espectro de ondas encefálicas no eletroencefalograma (EEG). Esse padrão de comportamento estereotipado durante o sono é determinado pelo balanço de monoaminas – dopamina, noradrenalina, serotonina e histamina (ALÓE; AZEVEDO; HASAN, 2005; FERNANDES, 2006).

As principais funções do sono são conservação e síntese de energia; ressintetização de proteínas e enzimas gastas; metabolização de substâncias nocivas sintetizadas; restauração do sistema imune; e regulação de hormônios; as quais têm como objetivo o reestabelecimento do equilíbrio bioquímico que foi perturbado ao longo do dia (PINAUD *et al.*, 2002). Além disso, é durante o sono que as informações captadas no decorrer do dia são organizadas e armazenadas, e os tecidos neurais reparados e plastificados, objetivando memorização, aprendizado e capacidade de raciocínio (NIETHARD; BURGALOSS; BORN, 2017).

Para que seja restaurador, o sono precisa ter quantidade e qualidade suficientes, posto que juntas regulam o ciclo de sono-vigília. Esse, por sua vez, corresponde à alternância entre o dormir e o acordar, quando não está em equilíbrio, o indivíduo acordado permanece sonolento, e quando deveria estar com sono, permanece em alerta, prejudicando o seu rendimento nas atividades diárias, o reestabelecimento do equilíbrio orgânico e, conseqüentemente, interferindo negativamente na sua qualidade de vida e desempenho pessoal e profissional (PINAUD *et al.*, 2002; MEDEIROS *et al.*, 2001; SANTOS *et al.*, 2014).

A restrição e a má qualidade do sono causam o acúmulo de substâncias indesejadas e deficiências desejadas, além de não restaurar a energia e o sistema imune, desequilibrando as funções bioquímicas do organismo. O aumento dos níveis séricos de cortisol, por exemplo, aumenta a irritabilidade e o estresse, elevando o risco de desenvolver ou acentuar crises depressivas, ansiosas e suicidas (FIGUEIREDO *et al.*, 2014), além de deprimir o sistema imunológico, aumentando a propensão a

comorbidades infecciosas e não infecciosas, como diabetes mellitus, hipertensão arterial, osteopenia, dislipidemia, doenças cardiovasculares, etc., aumentando consideravelmente a morbimortalidade (GALILICCHIO; KALESAN, 2009; KNUTSON, 2010; ALMOJALI *et al.*, 2017) e reduzindo a qualidade de vida.

Além de desequilibrar bioquimicamente o organismo, a má qualidade e a baixa quantidade de sono reduzem a cognição e a capacidade de memorização, aprendizado, raciocínio, solução de problemas. Quando associados, esses fatores podem causar a queda do rendimento das atividades diárias, incluindo as acadêmicas, profissionais, sociais, pessoais e familiares (CARDOSO *et al.*, 2009; RIBEIRO; SILVA; OLIVEIRA, 2014; FRASSON *et al.*, 2014; REITE; RUDDY; NAGEL, 2004).

Assim, devido ao seu caráter determinante na manutenção e reparação das funções biopsicossociais dos indivíduos, o sono é um dos principais alicerces para melhor qualidade de vida e desempenho pessoal (LOPES *et al.*, 2011).

Os discentes de medicina, um dos focos desse estudo, pertencem a uma classe importantemente afetada por restrição e má qualidade do sono e por desregulação do ciclo sono-vigília, devido à elevada demanda estudantil, principalmente por extensa carga horária, grande cobrança, alta competitividade, elevados níveis de estresse e ansiedade (CASTRO, 2004). Esse fato favorece, portanto, o uso indevido de substâncias hipnóticas e estimulantes, responsáveis pela piora da qualidade e retardo do início do sono, criando um ciclo vicioso de deterioração orgânica (CARDOSO *et al.*, 2009; RIBEIRO; SILVA; OLIVEIRA, 2014; FERREIRA *et al.*, 2017; CANDIDO *et al.*, 2017). Nessa classe, é de extrema relevância a compreensão dos distúrbios do sono por interferirem na formação acadêmica e profissional, ao reduzirem a capacidade de raciocínio, retenção de informações, interpretação de exames e conclusão de diagnósticos (KLOSTER *et al.*, 2013). Assim, o sono impacta não somente na saúde e qualidade de vida, mas também na formação e atuação profissionais, interferindo na capacidade de dedicar-se completamente às suas tarefas (PURIM *et al.*, 2016; AOYAGI *et al.*, 2020).

Acredita-se que os discentes do curso de medicina possuem fatores intrínsecos – ou seja, que estão relacionados diretamente ao curso de medicina, como período letivo, extensa carga horária (aulas, estudo individual, atividades extracurriculares, atualização de métodos e informações, elaboração de conteúdo, cumprimento de requisitos), grande cobrança, alta competitividade, elevados níveis de estresse e ansiedade – e extrínsecos – ou seja, aqueles relacionados indiretamente com o curso,

mas individuais dos indivíduos, como renda familiar, quantidade de pessoas por domicílio, auxílio de bolsa estudantil, número de disciplinas reprovadas, uso de substâncias estimuladoras e hipnóticas – ao curso que reduzem a qualidade e quantidade do seu sono e, conseqüentemente, sua qualidade de vida e desempenho acadêmico.

Tendo isso em vista, analisar os aspectos que influenciam na qualidade e quantidade do sono dos discentes do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA, permitirá à essa e outras instituições de ensino o reconhecimento da importância do sono para essas classes e a promoção de intervenções psicopedagógicas para melhoria da saúde, da qualidade de vida e do rendimento acadêmico. Por isso, este estudo se faz relevante por compreender a importância de perceber como os discentes do curso de medicina lidam com suas rotinas, e se, dentro delas, compreendem o impacto da restrição e má qualidade do sono sobre a sua qualidade de vida e desempenho acadêmico.

Portanto, esse estudo tem como objetivo descrever a influência do sono na qualidade de vida e no desempenho universitário dos discentes do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis - UniEVANGÉLICA.

2. METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo transversal, analítico de abordagem quantitativa com acadêmicos de medicina matriculados na instituição de ensino superior do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA. Considerando as amostras populacionais utilizadas em estudos semelhantes realizados no Brasil e o número médio de discentes de medicina que participaram do estudo, estimou-se que seria possível conseguir a amostragem alvo, tendo como base um cálculo amostral na qual a amostra mínima de discentes foi de 224 (56 discentes por ano do curso). Dessa forma, foram incluídos na pesquisa acadêmicos matriculados no curso de medicina que cursam 1º (n=56), 2º (n=56), 3º (n=56) e 4º (n=56) ano. A escolha dessa amostra (n=224) objetivou avaliar os diferentes ciclos vivenciados durante o curso, diferenciando o início da faculdade, o segundo ano de curso, o início do ciclo clínico e o pré-internato. Trabalhou-se com a hipótese de que 30 % dos discentes apresentam má qualidade do sono.

Os critérios de inclusão foram acadêmicos matriculados no curso de medicina

da instituição selecionada, de idade maior que 18 anos, que apresentam carga horária integral, cursando primeiro, segundo, terceiro ou quarto ano. Os critérios de exclusão foram questionários inconclusivos e ilegíveis, discentes menores de 18 anos e discentes que não assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram utilizados os questionários Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI) (ANEXO1) e a Escala de Sonolência de Epworth (ESE) (ANEXO 2), que são padronizados e validados internacionalmente e para uso no Brasil. O PSQI, quando traduzido para o português, apresentou sensibilidade de 80% e uma especificidade de 68,8 %. Além desses questionários, utilizamos um Instrumento de Coleta de Dados (APÊNDICE 2) em prol de descrever os fatores intrínsecos e extrínsecos que influenciam a qualidade do sono. Avaliamos fatores como uso de medicamentos para dormir, uso de substâncias estimulantes, renda familiar e matérias reprovadas. Foi feito uma tabulação cruzada dos dados com o cálculo do Qui Quadrado entre períodos, objetivando comparar as distribuições percentuais das informações coletadas. Para os dados binários, também foi calculada a relação de chances (RR).

O atual estudo seguiu os preceitos do Comitê de Ética em Pesquisa da Plataforma Brasil conforme prevê a Resolução 466/12. O TCLE foi aprovado com o nº 3.931.452 no parecer consubstanciado do CEP.

3. RESULTADOS

O perfil sócio-demográfico da amostra se encontra na Tabela 1.

Tabela 1 – Perfil Sociodemográfico dos discentes do Curso de Medicina (n= 224).

Variável	n	%
Gênero		
Feminino	163	62
Masculino	98	38
Ignorado	0	0
Idade		
De 18 a 24 anos	210	80
De 25 ou mais	51	20
Ignorado	0	0
Ano de Graduação do Discente		
1º	56	25
2º	56	25
3º	56	25

4°	56	25
Ignorado	0	0
Renda familiar dos Discentes		
Até 3 salários mínimos	24	10
De 3 a 5 salários mínimos	26	11
De 5 a 10 salários mínimos	54	25
Maior que 10 salários mínimos	120	54
Bolsa Estudantil		
Sim	38	17
Não	186	83

n: número absoluto; %: número relativo.

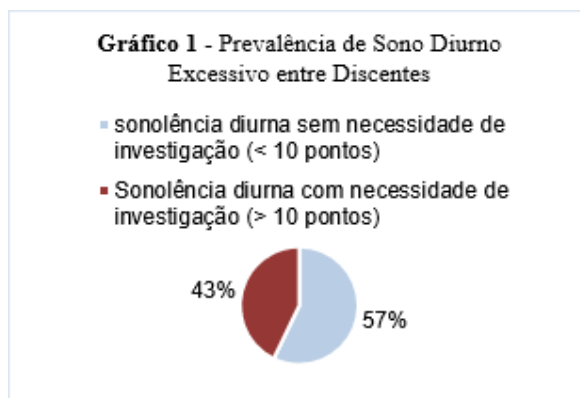
Por meio do questionário PSQI, analisou-se que os 224 discentes apresentaram uma demora, em média, de 19,36 minutos para pegar no sono. Em relação aos discentes, é importante relatar, ainda, que 16,1 % (n=36) dos avaliados apresentaram boa qualidade do sono (considerados como “saúdáveis” nesse estudo), enquanto 61,6 % (n=138) manifestaram qualidade ruim do sono, e 22,3 % (n=50) podendo ter um provável distúrbio do sono.

Observou-se que em relação aos distúrbios do sono apresentados no mês anterior e avaliados pelo PSQI, cerca de 46,4 % (n=104) dos discentes apresentaram pelo menos uma vez na semana despertar no meio da noite ou de madrugada; 58,0 % (n=130) dos discentes declararam que tiveram que levantar à noite pelo menos uma vez na semana para ir ao banheiro; 25,0 % (n=56) dos discentes manifestaram pelo menos uma vez na semana dificuldade respiratória; 21,4 % (n=48) dos discentes tossiram ou roncaram alto pelo menos uma vez na semana; e por fim, pelo menos 13,3 % (n=29) dos discentes relataram o uso de medicamentos para dormir no último mês.

Em relação ao componente 7 (baseado na questão 8 e 9) do questionário PSQI em prol da análise da sonolência diurna e uma possível disfunção durante o dia, 94,6 % (n=212) dos discentes afirmaram apresentarem dificuldades em permanecerem acordados enquanto estavam dirigindo, fazendo refeições, ou envolvidos em atividades sociais e relataram o quão problemático foi para manterem-se suficientemente entusiasmados ao realizarem suas atividades pelo menos uma vez na semana, durante o mês anterior.

Com relação à Escola de Sonolência de Epworth (ESE), que avalia a prevalência da sonolência diurna excessiva, os resultados apresentaram que 57,14 % dos discentes (n=128), de um total de 224 discentes, obtiveram pontuação inferior a

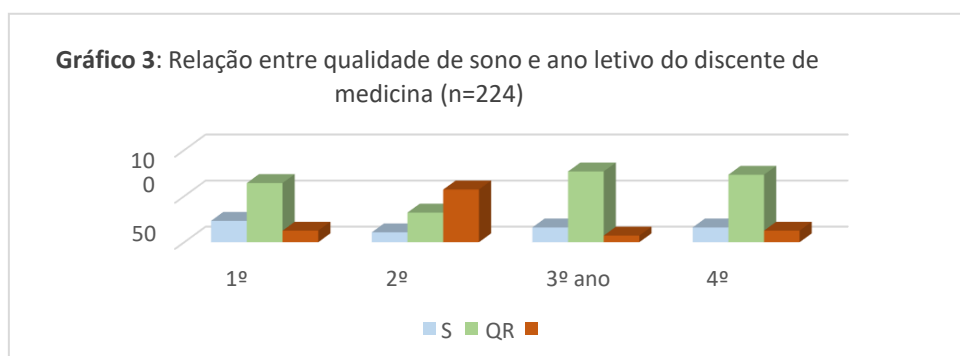
10 pontos, o que se caracterizaria, de acordo com a escala, como uma sonolência diurna sem necessidade de investigação; já os outros 42,85 % dos discentes (n=96) apresentaram pontuação superior ou igual a 10 pontos, mostrando-se necessário suceder à investigação (Gráfico 1).



Fonte: Os Autores.

Também buscou-se avaliar os fatores intrínsecos (período letivo) e extrínsecos (número de disciplinas reprovadas, renda familiar, bolsa estudantil, uso de medicamentos e uso de estimulantes) ao curso de medicina que influenciam a qualidade do sono dos discentes.

Com relação ao fator intrínseco, obteve-se que a relação entre período letivo do curso e redução da qualidade do sono foi significativa, apresentando $p=0,001$. No primeiro ano do curso, 64,3 % (n=36) dos discentes avaliados apresentaram qualidade do sono ruim e uma minoria de 12,5% (n=7) já apresentavam distúrbio do sono. No segundo ano, 32,14 % (n=18) foram avaliados com qualidade do sono ruim e uma maioria de 57,1 % (n=32) apresentaram distúrbio do sono. No terceiro ano, 76,8 % (n=43) cursaram com qualidade do sono ruim e 7,14% (n=4) já possuíam distúrbio do sono. No quarto ano, 73,2 % (n= 41) mostraram-se com qualidade ruim e 12,5 % (n=7) com distúrbio do sono.



%: valor relativo de discentes S: sono saudável; QR: qualidade ruim do sono; DS: provável distúrbio do sono.

Quando analisado a relação dos componentes do questionário PSQI (obtidos com o somatório dos pontos das questões) com o período letivo, observou-se que esse interfere nos componentes referentes à qualidade subjetiva do sono; à duração do sono; à eficiência habitual do sono; à presença de distúrbios do sono; ao uso de medicamentos indutores do sono; e à disfunção durante o dia.

Com relação aos fatores extrínsecos, foi analisada a relação entre o número de disciplinas reprovadas e a qualidade do sono. Foi observado que, dentre os discentes que reprovaram em 0 disciplinas ($n=206$), 60,2 % ($n=124$) possuem qualidade ruim do sono, 17,5 % ($n=36$) possuem qualidade boa e 22,3 % ($n=46$) possui algum distúrbio do sono. Dentre os que reprovaram em 1 disciplina ($n=13$), 76,9 % ($n=10$) apresentam qualidade ruim do sono, 0,0 % ($n=0$) qualidade boa e 23,1 % ($n=3$) distúrbio do sono. Dentre os que reprovaram em 2 disciplinas ($n=2$), 100 % ($n=2$) apresentou qualidade ruim do sono, 0,0 % ($n=0$) apresentou qualidade boa ou distúrbio do sono. Por fim, para aqueles que reprovaram em 3 disciplinas ($n=1$), 100 % ($n=1$) apresentou qualidade ruim do sono e 0,0 % ($n=0$) apresentou qualidade boa ou distúrbio do sono. Para essa associação, obteve-se valor de $p>0,05$, não demonstrando, portanto, significativa relação científica.

Ainda dentro dos fatores extrínsecos, ao observar a associação entre renda familiar dos discentes e qualidade do sono. Àqueles com renda de até 3 salários mínimos ($n=24$), 54,2 % ($n=13$) apresentaram qualidade ruim do sono; 29,2 % ($n=7$) apresentaram distúrbios do sono e 16,7 % ($n=4$) apresentaram qualidade boa do sono. Entre os discentes com renda entre 3 e 5 salários mínimos ($n=26$), 61,5 % ($n=16$) apresentaram qualidade ruim de sono, 15,4 % ($n=4$) boa qualidade e 23,1 % ($n=6$) distúrbio de sono. Dentre aqueles com renda entre 5 e 10 salários mínimos ($n=54$), 64,8 % ($n=35$) apresentaram qualidade ruim de sono, 13 % ($n=7$) boa qualidade e 22,2 % ($n=12$) distúrbios de sono; e, por fim, aqueles com renda maior que 10 salários mínimos ($n=120$), 61,7 % ($n=74$) apresentaram qualidade ruim de sono, 17,5 % ($n=21$) boa qualidade e 20,8 % ($n=25$) distúrbio de sono. Obteve-se para essa relação valor de $p>0,05$, não demonstrando também associação significativa entre renda familiar e qualidade do sono.

Acerca da associação entre a obtenção de bolsa estudantil e a avaliação da qualidade do sono pelo questionário PSQI. Foi observado que, dentre os discentes que apresentaram boa qualidade do sono ($n=36$), 88,9 % ($n=32$) não possui bolsa estudantil e 11,1 % ($n=4$) possui. Para os alunos com qualidade ruim do sono ($n=138$),

81,1 % (n=112) não possui bolsa estudantil e 18,9 % (n=26) possui. Por fim, se referindo aos discentes com distúrbios do sono (n=50), 84 % (n=42) não possui bolsa estudantil e 16 % (n=8) possui. Para essas variáveis, obteve-se valor de $p>0,05$, não sendo observado significância científica na relação entre elas.

Foi analisado também o uso de medicamentos por parte dos discentes, e aqui, foram considerados medicamentos como antidepressivos, ansiolíticos, hormônios tireoidianos e anticoncepcionais, além dos medicamentos indutores de sono. Os dados estão apresentados na Tabela 2. Obteve-se valor de $p>0,05$ para essa associação, evidenciando que a relação entre qualidade do sono e uso de medicamentos não foi significativa.

Tabela 2 – Associação entre o uso de medicamentos e o PSQI entre discentes (n=224)

	Questionário PSQIn (%)			Total
	S	QR	DS	n (%)
Uso de medicamentos				
Usa medicamentos	9 (11,0 %)	49 (59,8 %)	24 (29,3 %)	82 (100 %)
Não usa medicamentos	27 (19,0 %)	89 (62,7 %)	26 (18,3 %)	142 (100 %)
Total	36 (16,1 %)	138 (61,6 %)	50 (22,3 %)	224 (100 %)

PSQI: questionário de Pittsburgh; n: valor absoluto de discentes; %: valor relativo de discentes; S: sono saudável; QR: qualidade ruim do sono; DS: provável distúrbio do sono.

Por fim, analisou-se também a relação entre o uso de estimulantes (foram considerados café, energético, Venvanse, Ritalina, cápsula de café, chá, pó de guaraná, Tereré, rhodiola rósea e Vimpocetina), como descrito na Tabela 3, e a qualidade do sono avaliada pelo questionário PSQI. Para essa associação, foi obtido $p=0,006$, evidenciando a associação significativa entre o uso de estimulantes e a qualidade do sono.

Tabela 3 – Associação entre o uso de estimulantes e o PSQI entre discentes (n= 224)

	Questionário PSQIn (%)			Total
	S	QR	DS	n (%)
Uso de estimulantes				
Usa estimulantes	22 (13,2 %)	100 (59,9 %)	45 (26,9 %)	167 (100 %)
Não usa estimulantes	13 (23,2 %)	38 (67,9 %)	5 (8,9 %)	56 (100 %)
Total	36 (16,1 %)	138 (61,6 %)	50 (22,3 %)	224 (100 %)

PSQI: questionário de Pittsburgh; n: valor absoluto de discentes; %: valor relativo de discentes; S: sono saudável; QR: qualidade ruim do sono; DS: provável distúrbio do sono.

Através do questionário PSQI, se estabeleceu uma relação entre o uso de estimulantes por discentes do curso de medicina e a qualidade do sono de acordo com o questionário aplicado. Cerca de 59,9 % dos discentes (n=100) que realizavam uso

de estimulantes para realização de suas atividades de vida diária possuem qualidade ruim de sono, e dentre os discentes que não utilizavam estimulantes 67,9 % (n=38) possuem qualidade ruim de sono. Em relação aos distúrbios de sono, foi notado que 26,9 % dos discentes (n=45) que utilizavam estimulantes possuem algum distúrbio de acordo com o questionário de PSQI e que apenas 8,9 % dos discentes (n=5) que não usavam estimulantes possuem a classificação de distúrbio do sono.

Portanto, observou-se associação estatisticamente significativa entre a qualidade do sono e o período letivo dos acadêmicos ($p=0,001$) e entre a qualidade do sono e o uso de estimulantes ($p=0,006$). Entretanto, neste estudo não foi demonstrada associação da qualidade do sono com os fatores extrínsecos número de disciplinas reprovadas ($p=0,577$), renda familiar ($p=0,964$) e bolsa estudantil ($p=0,534$).

4. DISCUSSÃO

A partir da análise dos resultados obtidos neste estudo, foi possível notar que a amostra analisada de discentes (n=224) apresentou um elevado índice de qualidade ruim do sono (61,6 %), com média de dificuldade para adormecer de 22 minutos. Com relação aos discentes, resultados semelhantes foram descritos em uma universidade do sul do Brasil (FERREIRA *et al.*, 2017), que possuía amostra semelhante e que obteve como média de tempo para adormecer o valor de 21,3 minutos e percentual de discentes com má qualidade do sono de 70,6 % (n=101). Este estudo também apresentou valores pouco superiores aos encontrados na Universidade Federal de Goiás (SEGUNDO *et al.*, 2017), onde se obteve uma relação de 61,9 % (n=112) de discentes com má qualidade do sono.

Analisando os resultados obtidos por meio do questionário ESE, foi possível notar que a maior parte dos discentes apresentou sonolência diurna sem necessidade de investigação. Os resultados obtidos para a amostra de discentes condiz com os resultados do estudo Purim *et al.* 2016, que trabalhou com amostra semelhante, predominantemente composta por acadêmicos de instituições privadas. Neste estudo, os discentes também apresentaram, em sua maioria, somatório inferior a 10 pontos, o que se caracteriza, como dito anteriormente, como uma condição sem necessidade de investigação.

Em relação ao fator intrínseco, o período letivo, foi observado que, dentre os discentes, aqueles que apresentaram maior incidência de distúrbios do sono foram os

estudantes do segundo ano do curso. A maioria destes apresentou percepção subjetiva da qualidade do sono ruim, escore 2 para distúrbios do sono, uso de medicamentos indutores do sono uma ou duas vezes na semana e escore 3 para disfunção noturna. Além disso, notou-se que o sono considerado saudável foi minoria em todos os anos, com exceção ao primeiro, mostrando a baixa qualidade de sono do discente de medicina com o decorrer do curso. Portanto, esse estudo aponta resultados contrários à teoria levantada por Ribeiro *et al.* 2014, de que os estudantes do sétimo período (portanto, 4º ano) são os mais acometidos por qualidade ruim do sono.

Foi analisada ainda dentro dos fatores extrínsecos, a relação entre o número de disciplinas reprovadas pelos discentes e o impacto destas em sua qualidade do sono. O resultado observado não apresentou associação significativa, evidenciando que, apesar da pressão sofrida pelos discentes durante sua graduação acabar influenciando negativamente em sua qualidade do sono e, conseqüentemente, em seu aprendizado (ALSAGGAF *et al.*, 2016), a relação direta não pôde ser comprovada.

Em relação aos fatores extrínsecos, através da associação entre renda familiar e qualidade do sono, foi possível notar que apesar de o maior número de discentes, considerando todos os valores de renda, ter sono ruim 61,6 % (n=138) e distúrbios do sono 22,3 % (n=50), a associação entre renda familiar e pior qualidade do sono não foi significativa. Esses achados foram divergentes aos apresentados por algumas literaturas, que estabelece a renda como um dos principais fatores envolvidos em pior qualidade do sono (POPOOLA *et al.*, 2014; YAOGO *et al.*, 2014).

Ao observar a relação entre a qualidade do sono e o recebimento de bolsa estudantil foi possível perceber que a grande maioria dos alunos que possuem bolsa (n=38) apresentam qualidade do sono ruim e distúrbios do sono, o que também acontece com os alunos que não possuem bolsa estudantil (n=186). Sendo assim, a associação entre bolsa estudantil e qualidade do sono não foi significativa, o que difere de alguns autores, que consideram a presença de bolsa estudantil como um importante fator na modificação da qualidade do sono (BENAVENTE *et al.*, 2014).

Foi também avaliado, dentro dos fatores extrínsecos, o uso de medicamentos dentre os discentes (ansiolíticos, antidepressivos, indutores de sono, hormônios anticoncepcionais e tireoidianos) para verificar se a associação entre uso de medicamentos e qualidade do sono seria significativa. Dentre os resultados obtidos, não foi possível notar que o uso diário de algum medicamento controlado para uma

patologia ou distúrbio interferisse de maneira significativa no sono do aluno de medicina, tendo sido obtido resultados semelhantes em um estudo nas Universidades da Paraíba e do Acre descrito por Segundo, *et al.* (2017).

Especificamente acerca do uso de medicamentos indutores do sono (questionado por meio de uma das perguntas do questionário PSQI), a relação obtida sugere que 100 % dos discentes analisados (n=18) que tem sono de boa qualidade, 86,2 % (n=80) que tem qualidade ruim de sono e 64,2 % (n=14) que tem provável distúrbio do sono não utilizaram medicamentos para a indução do sono nenhuma vez no último mês em relação ao momento da aplicação do questionário, demonstrando assim que a amostra com distúrbios de sono tem maior frequência de uso desses medicamentos (36,8 %) quando comparada à amostra com boa e má qualidade de sono, algo semelhante com o que foi observado por Ribeiro *et al.* (2014).

Fica também evidente o baixo uso de medicamentos indutores do sono, sendo que apenas 2,6 % dos discentes entrevistados apresentam uso de indutores do sono por 3 ou mais vezes por semana, resultado cerca de 3 vezes menor que um estudo semelhante que apresentou 6 % dos discentes entrevistados com o uso desses medicamentos na frequência citada (RIBEIRO; SILVA; OLIVEIRA, 2014), e ainda cerca de 4 vezes menor da amostragem feita em 2017 na UFPB, onde apresentou uma taxa de uso de 8,7 % dentre os estudantes analisados que relataram uso frequente dessa substância (SEGUNDO *et al.*, 2017).

Ainda com relação aos fatores extrínsecos, analisou-se o uso de estimulantes dentre os discentes, observando-se que a maioria deles (74,5 %) realizavam uso de algum neuroestimulante. Além disso, foi verificado que dentre os discentes que possuíam distúrbios do sono (22,32 %), 90 % destes (n=45) relataram uso de estimulantes como forma de se manterem dispostos para as atividades diárias e apenas 13,2 % (n=22) deles com uso de estimulantes possuíam um sono considerado saudável. Esse resultado é semelhante ao descrito por Santana *et al.* (2020), que também verificou que a maioria dos discentes avaliados utilizavam estimulantes e que isso aumentava a incidência de distúrbios de sono em sua amostra.

Ressalta-se como pontos fortes desse trabalho a utilização de artigos atuais (todos publicados do ano de 2015 a 2020, exceto alguns que foram considerados essenciais e atuais, embora produzidos há mais de 5 anos), sendo uma parcela deles de publicação nacional e a outra parcela de publicação internacional, o que permitiu avaliar diferentes contextos e comparar resultados. Como outro aspecto relevante,

também se pontua a aplicação de questionários validados internacionalmente e utilizados em pesquisas nacionais e internacionais.

E, por fim, identifica-se como limitação desse estudo foi a impossibilidade do estabelecimento de relação entre causa e efeito entre variáveis dependentes e independentes devido ao delineamento transversal da pesquisa.

5. CONCLUSÃO

Ao analisar os resultados obtidos no presente estudo, foi possível observar que o perfil da qualidade do sono dos discentes do curso de medicina do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA é predominantemente ruim, uma vez que, 61,6 % (n=138) dos discentes da amostra apresentaram sono de qualidade ruim. Em relação a prevalência de sonolência diurna e possível disfunção durante o dia, observou-se que 94,6 % (n=212) dos discentes afirmaram ter dificuldades de manter-se acordados em atividades diárias e que isso tem influenciado no entusiasmo para realizá-las.

Quando avaliada a necessidade de investigar melhor a sonolência diurna excessiva, não se percebeu essa necessidade.

Observando a relação entre fatores associados ao curso de medicina, o intrínseco, ou seja, o período letivo, se mostrou significativo na interferência na qualidade do sono, sendo que a maioria dos discentes do primeiro, terceiro e quarto ano apresentam qualidade ruim e a maioria dos do segundo ano apresentam provável distúrbio do sono.

Já as relações entre a maioria dos fatores extrínsecos ao curso, que são disciplinas reprovadas, renda familiar, bolsa estudantil e uso de medicamentos, com qualidade do sono foram insignificativas, sendo somente a relação com uso de indutores de sono significativa, demonstrando relação entre qualidade ruim do sono e uso de indutores por três ou mais vezes por semana.

Dessa maneira, foram observadas influências entre fatores intrínsecos e extrínsecos ao curso de medicina e a qualidade do sono dos discentes do Centro Universitário de Anápolis – UniEVANGÉLICA, sendo necessárias mudanças no comportamento para melhor qualidade do sono e, assim, qualidade de vida e desempenho universitário. Recomenda-se que os discentes planejem melhor seus horários de atividades universitárias para aproveitamento mais produtivo; além de

busca por atividades de escape para preservação do bem-estar físico e mental. Além disso, políticas de educação internas à faculdade que oriente os discentes com relação ao uso de estimulantes e os seus abusos, pois se tornaram um mecanismo chave dos distúrbios do sono, são essenciais para conscientização e mudança de comportamento.

REFERÊNCIAS

- ALMOJALI, A. I.; *et al.* The prevalence and association of stress with sleep quality among medical students. **Journal of Epidemiology and Global Health**, v. 7, p. 169 – 174, 2017.
- ALÓE, F.; AZEVEDO, A.P.; HASAN, R. **Rev. Bras. Psiquiatria**. 2005; 27 (Supl I): 33-0.
- ALSAGGAF, M. A.; *et al.* Sleep quantity, quality, and insomnia symptoms of medical students during clinical years. **Saudi Medical Journal**, v. 37, n. 2, p. 173 – 182, 2016.
- BENAVENTE, S.B.T; *et al.* Influência de fatores de estresse e características sociodemográficas na qualidade do sono de estudantes de enfermagem. **Rev. Esc. Enferm. USP**. 2014; 48(3):514-20.
- CARDOSO, H. C.; *et al.* Avaliação da qualidade do sono em discentes de Medicina. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 33, n. 3, p. 349 – 355, 2009.
- CASTRO, F.C. Os temores na formação e prática da medicina: aspectos psicológicos. **Rev Bras Educ Méd**. 2004;28(1):38-45.
- FERNANDES, R.M.F. O sono normal. **Simpósio: Distúrbios respiratórios do sono Cap. I**. 39 (2):157-168, abr./jun. 2006.
- FERREIRA, C. M. G.; *et al.* Qualidade do sono em discentes de medicina de uma universidade do Sul do Brasil. **Conexão Ciência**, v. 12, n. 1, p. 78 – 85, 2017.
- FIGUEIREDO, A. M.; *et al.* Percepções dos Discentes de medicina da Ufop sobre Sua Qualidade de Vida. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 38, n. 4, p. 435 – 443, 2014.
- FRASSON, M. Z.; *et al.* Avaliação da qualidade do sono e fatores associados em discentes de medicina. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v. 43, n. 4, p. 34 – 37, 2014.
- GALILICCHIO, L.; KALESAN, B. Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. **J Sleep Res**. 2009; 18(2):148-58.
- GENZEL, L; *et al.* Sleep Timing is more important than sleep length or quality for medical school performance. **The Journal of Biological and Medical Rhythm Research** v. 30, issue 6.
- GIOVANA, A. A.; *et al.* Correlação entre Síndrome de Burnout, Sono e Presenteísmo em Residentes Multiprofissionais. **Braz. J. of Develop.**, v. 6, n. 11, p. 89699-89714, nov. 2020.
- KLOSTER, M. C.; *et al.* Sonolência Diurna e Habilidades Sociais em Discentes de Medicina. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 37, n. 1, p. 103 – 109, 2013.

KNUTSON, K.L. Sleep duration and cardiometabolic risk: a review of the epidemiologic evidence. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.** 2010;24(5):731-43.

LOPES, W.S.; FAUSTINO, M.A.; LEAL, A.B.; INOCENTE, N.J. Sono um fenômeno fisiológicos. Disponível em: <http://biblioteca.univap.br/dados/INIC/cd/inic/IC4%20anais/IC4-15OK.pdf>. Acesso em: 17 de setembro de 2019.

MEDEIROS, A. L. D.; et al. The Relationships between Sleep-Wake Cycle and Academic Performance in Medical Students. **Biological Rhythm Research**, v. 32, n. 2, p. 263 – 270, 2001.

NIETHARD, N.; BURGALOSS, A.; BORN, J. Plasticity during Sleep Is Linked to Specific Regulation of Cortical Circuit Activity. *Front. Neural Circuits*, v. 11, n. 65, p. 1-9, 2017.

PINAUD, R; TREMER, LA; PENNER, MR; HESS, FF; ROBERTSON, HA; CURRIE, RW. Complexity of sensory environment drives the expression of candidate-plasticity gene, nerve growth factor induced-A.. **Neuroscience**. 2002; 112(3): 573-82.

POPOOLA, V.O.; TAMMA, P.; REICH, N.G.; PERL, T.M.; MILSTONE, A.M. Risk factors for persistent methicillin-resistant staphylococcus aureus colonization in children with multiple Intensive Care Unit admissions. **Infect Control Hosp Epidemiol.** 2013;34:748---50.

PURIM, *et al.* Privação do sono e sonolência excessiva em médicos residentes e estudantes de medicina. **Rev. Col. Bras. Cir**, v. 43, n. 6, p. 438-444, 2016.

REITE, M.; RUDY, J.; NAGEL, K. (2004). **Transtornos do sono**. 3 ed. Artes Médicas; 2004.

RIBEIRO, C. R. F.; SILVA, Y. M. G. P.; OLIVEIRA, S. M. C.. O impacto da qualidade do sono na formação médica. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 12, n. 1, p. 8 – 14, 2014.

SANTANA, L.C.; *et al.* Consumo de estimulantes cerebrais por estudantes em instituições de ensino de Montes Claros/MG. **Revista Brasileira De Educação Médica**, 44 (1) : e036, 2020.

SANTOS, L.C.; CASTRO, N.J.; RUBACK, O.R.; TRIGO, T.J.B.; ROCHA, P.M.B. Transtornos do ciclo sono-vigília/circadiano – uma revisão de literatura. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**. Vol. 7, n. 2, pp. 38-43. Jun. – Ago. 2014.

SEGUNDO, L. V. G.; *et al.* Aspectos relacionados à qualidade do sono em discentes de medicina. **Revista Brasileira de Neurologia e Psiquiatria**, v. 21, n. 3, p. 213 – 222, 2017.

YAGO A, FOMBONNE E, KOUANDA S, LERT F, MELCHIOR M. Lifecourse socioeconomic position and alcohol use in young adulthood: results from the French TEMPO cohort study. **Alcohol Alcohol**. 2014;49:109---16.

ANEXOS

Anexo 1 - Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI)

ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO

As questões seguintes referem-se aos seus hábitos de sono durante o mês passado. Suas respostas devem demonstrar, de forma mais precisa possível, o que aconteceu na maioria dos dias e noites apenas desse mês. Por favor, responda a todas as questões.

1) Durante o mês passado, a que horas você foi habitualmente dormir?

Horário habitual de dormir:

2) Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) habitualmente você levou para adormecer à cada noite:

Número de minutos

3) **Durante o mês passado, a que horas você habitualmente despertou?**

Horário habitual de despertar:

4) **Durante o mês passado, quantas horas de sono realmente você teve à noite? (isto pode ser diferente do número de horas que você permaneceu na cama)**

Horas de sono por noite:

Para cada uma das questões abaixo, marque a melhor resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5) **Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas de sono porque você...**

a. Não conseguia dormir em 30 minutos

I. () Nunca no mês passado

II. () Menos de uma vez por semana

III. () Uma ou duas vezes por semana

IV. () Três ou mais vezes por semana

b. Despertou no meio da noite ou de madrugada

I. () Nunca no mês passado

II. () Menos de uma vez por semana

III. () Uma ou duas vezes por semana

IV. () Três ou mais vezes por semana

c. Teve que levantar à noite para ir ao banheiro

I. () Nunca no mês passado

II. () Menos de uma vez por semana

III. () Uma ou duas vezes por semana

IV. () Três ou mais vezes por semana

d. Não conseguia respirar de forma satisfatória

I. () Nunca no mês passado

- II. () Menos de uma vez por semana
- III. () Uma ou duas vezes por semana
- IV. () Três ou mais vezes por semanaV.

e. Tossia ou roncava alto

- I. () Nunca no mês passado
- II. () Menos de uma vez por semana
- III. () Uma ou duas vezes por semana
- IV. () Três ou mais vezes por semana

f. Sentia muito frio

- I. () Nunca no mês passado
- II. () Menos de uma vez por semana
- III. () Uma ou duas vezes por semana
- IV. () Três ou mais vezes por semana

g. Sentia muita dor

- I. () Nunca no mês passado
- II. () Menos de uma vez por semana
- III. () Uma ou duas vezes por semana
- IV. () Três ou mais vezes por semana

h. Tinha sonhos ruins

- I. () Nunca no mês passado
- II. () Menos de uma vez por semana
- III. () Uma ou duas vezes por semana
- IV. () Três ou mais vezes por semana

i. Teve dor

- I. () Nunca no mês passado
- II. () Menos de uma vez por semana
- III. () Uma ou duas vezes por semana
- IV. () Três ou mais vezes por semana

j. Outra razão (por favor descreva)

k. Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas com o sono por essa causa acima ?

- I. () Nunca no mês passado
- II. () Menos de uma vez por semana
- III. () Uma ou duas vezes por semana
- IV. () Três ou mais vezes por semana

4) Durante o mês passado, como você avaliaria a qualidade geral do seu sono?

- I. () Muito bom
- II. () Bom
- III. () Ruim
- IV. () Muito ruim

5) Durante o mês passado, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para ajudar no sono?

- I. ☐ Nunca no mês passado
- II. ☐ Menos de uma vez por semana
- III. ☐ Uma ou duas vezes por semana
- IV. ☐ Três ou mais vezes por semana

6) Durante o mês passado, com que frequência você teve dificuldades em permanecer acordado enquanto estava dirigindo, fazendo refeições, ou envolvido em atividades sociais?

- I. ☐ Nunca no mês passado
- II. ☐ Menos de uma vez por semana
- III. ☐ Uma ou duas vezes por semana
- IV. ☐ Três ou mais vezes por semana

7) Durante o mês passado, quão problemático foi para você manter-se suficientemente entusiasmado ao realizar suas atividades?

- I. ☐ Nunca no mês passado
- II. ☐ Menos de uma vez por semana
- III. ☐ Uma ou duas vezes por semana
- IV. ☐ Três ou mais vezes por semana

8) Você divide com alguém o mesmo quarto ou a mesma cama?

- I. ☐ Mora só
- II. ☐ Divide a mesma casa/apartamento/kitnet, mas não o mesmo quarto
- III. ☐ Divide o mesmo quarto, mas não a mesma cama
- IV. ☐ Divide a mesma cama

Se você divide com alguém o quarto ou a cama, pergunte a ele(a) com qual frequência durante o último mês você tem tido:

a. Ronco alto

- I. ☐ Nunca no mês passado
- II. ☐ Menos de uma vez por semana
- III. ☐ Uma ou duas vezes por semana
- IV. ☐ Três ou mais vezes por semana

b. Longas pausas na respiração enquanto estava dormindo

- I. ☐ Nunca no mês passado
- II. ☐ Menos de uma vez por semana
- III. ☐ Uma ou duas vezes por semana
- IV. ☐ Três ou mais vezes por semana

c. Movimentos de chutar ou sacudir as pernas enquanto estava dormindo

- V. ☐ Nunca no mês passado
- VI. ☐ Menos de uma vez por semana
- VII. ☐ Uma ou duas vezes por semana
- VIII. ☐ Três ou mais vezes por semana

d. Episódios de desorientação ou confusão durante a noite?

- IX. ☐ Nunca no mês passado
- X. ☐ Menos de uma vez por semana
- XI. ☐ Uma ou duas vezes por semana

XII. ☐ Três ou mais vezes por semana

e. Outras inquietações durante o sono (por favor, descreva):

XIII. ☐ Nunca no mês passado

XIV. ☐ Menos de uma vez por semana

XV. ☐ Uma ou duas vezes por semana

XVI. ☐ Três ou mais vezes por semana.

Anexo 2 – Escala de Sonolência de Epworth (ESE)

Qual o nível de sonolência diurna você apresenta de acordo com as seguintes situações?

Situações	Chance de cochilar - 0 a 3
1. Sentado e lendo	
2. Vendo televisão	
3. Sentado em lugar público sem atividades como sala de espera, cinema, teatro, igreja	
4. Como passageiro de carro, trem ou metrô andando por 1 hora sem parar	
5. Deitado para descansar a tarde	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado após uma refeição sem álcool	
8. No carro parado por alguns minutos durante o trânsito	
Total	

0 – Nenhuma chance de cochilar

1 – Pequena chance de cochilar

2 – Moderada chance de cochilar

3 – Alta chance de cochilar

10 ou mais pontos – Sonolência excessiva que deve ser investigada

APÊNDICE

Apêndice 1 – Instrumento de Coleta de dados

Preenchimento do discente:

Idade: _____

Sexo:

1. ☐ Feminino

2. ☐ Masculino

Renda familiar:

1. () Até 3 salários mínimos
2. () De 3 a 5 salários mínimos
3. () De 5 a 10 salários mínimos
4. () Maior que 10 salários mínimos

Número de pessoas no domicílio: _____

Bolsa estudantil:

1. () SIM 2. () NÃO

Uso de medicamentos:

1. () SIM 2. () NÃO , se SIM, qual medicamento? _____

Período do curso: _____

Número de disciplinas reprovadas até atual período: _____

Uso de substâncias estimuladoras (energético, café, ...):

1. () SIM 2. () NÃO, se SIM, qual substância?

Email: _____

CAPÍTULO 12

APÊNDICE VERMIFORME E SUAS FUNÇÕES: MUITO ALÉM DE UM ÓRGÃO VESTIGIAL

Thiago Fernandes Peixoto Silva

Graduando em Medicina

Instituição atual: UIT - Universidade de Itaúna

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, s/n, Itaúna - MG, 35680-142

E-mail: thiagopeixoto01@yahoo.com.br

Débora Lopes Lobato

Graduando em Medicina

Instituição atual: UIT - Universidade de Itaúna

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, s/n, Itaúna - MG, 35680-142

E-mail: deelobato15@gmail.com

Gabriel Henrique Resende Melo

Graduando em Medicina

Instituição atual: UIT - Universidade de Itaúna

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, s/n, Itaúna - MG, 35680-142

E-mail: gabrielmelo.med@gmail.com

Isadora Porto de Aquino

Graduando em Medicina

Instituição atual: UIT - Universidade de Itaúna

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, s/n, Itaúna - MG, 35680-142

E-mail: isadoraportoaquino@gmail.com

Laís Nogueira Monteiro

Graduando em Medicina

Instituição atual: UIT - Universidade de Itaúna

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, s/n, Itaúna - MG, 35680-142

E-mail: laismonteiro@outlook.com

Luiz Augusto Castro Ribeiro

Graduando em Medicina

Instituição atual: FCM-MG - Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais

Endereço: Alameda Ezequiel Dias, 275, Belo Horizonte – MG, 30130-110

E-mail: luizaugustocribeiro@gmail.com

Maria Cecília Godinho

Médica Generalista

Instituição atual: Hospital Municipal 25 de Maio, Esmeraldas

Endereço: R. São João da Serra, 546, São Gabriel, Belo Horizonte – MG, 31980-580

E-mail: ciissa@hotmail.com

Marina Gomes Silva Martins

Médica especialista em Cirurgia

Instituição atual: Hospital São José de Nova Serrana

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, s/n, Itaúna – MG, 35680-142
E-mail: marina_martins00@hotmail.com

Sara Henriques Faria

Graduando em Medicina

Instituição atual: UIT - Universidade de Itaúna

Endereço: Rodovia MG 431 Km 45, s/n, Itaúna – MG, 35680-142

E-mail: sara.henriques.faria@gmail.com

Victor Hugo Neves Santos

Especialista em Cirurgia Geral

Instituição atual: Hospital São José - Nova Serrana

Endereço: Rua Antônio Soares de Melo, 89, Betim Industrial – Betim/MG, 32662720

E-mail: victorsantos89@hotmail.com

RESUMO: Por algum tempo acreditou-se que o apêndice fosse um órgão vestigial e sem qualquer função para o organismo, cujo único destino seria a sua inflamação e, conseqüente, apendicectomia. No entanto, este capítulo demonstra o seu significativo papel na imunologia do trato gastrointestinal (TGI). Pesquisas relataram que o apêndice apresenta uma predominância de tecido linfóide quando comparado ao restante do TGI, exercendo, portanto, importante função para o desenvolvimento, manutenção e restituição do sistema imune intestinal. Nesse sentido, ele atua como local de conservação da microbiota comensal, levando em consideração a sua configuração, que apresenta lúmen estreito, e a sua disposição, que é isolada do trânsito fecal. Dessa forma, o apêndice desempenha o papel de “barreira de proteção”, eliminando bactérias maléficas presentes no TGI e restaurando a microbiota habitual. Perante esses fatos, observou-se que pacientes apendicetomizados se tornam mais susceptíveis à infecções intestinais, como aquelas causadas pelo bacilo *Clostridium difficile*, além de haver maior possibilidade de recorrência e progressão acelerada da doença. Ademais, dado sua relevante função imunológica intestinal, aventou-se a possibilidade da correlação entre a reação inflamatória apendicular e a gênese da colite ulcerativa.

PALAVRAS-CHAVE: Apêndice vermiforme; Apendicectomia; Apendicite; Imunologia; Microbiota intestinal.

ABSTRACT: For some time it was believed that the appendix was a vestigial organ without any function for the body, whose Only destiny would be its inflammation and, consequently, appendectomy. However, this chapter demonstrates its significant role in the immunology of the gastrointestinal tract (GIT). Researches have shown that the appendix has a predominance of lymphoid tissue when compared to the rest of the GIT, and because of that it plays an important role in the development, maintenance and restoration of the intestinal immune system. On top of that, it acts as a conservation site for commensal microbiota, taking into account its narrow lumen configuration, and its disposition, isolated from fecal transit. Therefore, the appendix works as a “protective barrier”, eliminating harmful bacteria present in the GIT and restoring the usual microbiota. Given these facts, it was observed that appendectomized patients become more susceptible to intestinal infections, such as those caused by the bacillus *Clostridium difficile*, in addition to having a greater possibility of recurrence and a faster progression of the disease. Thus, given its relevant intestinal immune function, the

possibility of a correlation between the apendicular inflammatory reaction and the genesis of ulcerative colitis was raised.

KEYWORDS: Appendectomy; Appendicitis; Immunology; Intestinal microbiota; Vermiform appendix.

1. INTRODUÇÃO

No que diz respeito ao apêndice, até alguns anos atrás, acreditava-se que esse órgão era somente uma parte do TGI que passou pelo processo de atrofia por falta de uso e que fora bastante útil para nossos antepassados, seguindo a teoria da evolução de Charles Darwin. Porém, estudos recentes comprovam que o apêndice não é apenas um órgão rudimentar, mas que esse também desempenha importante papel no desenvolvimento e preservação do sistema imunológico intestinal (KOOIJ *et al.*, 2016; KAWANISHI *et al.*, 2017).

Do ponto de vista histológico e imunológico, o TGI detém tecido linfoide em toda sua extensão, contudo, no apêndice há uma predominância desse tecido. Existe também uma abundância de macrófagos e células plasmáticas produtoras de imunoglobulina A (IgA) e imunoglobulina G (IgG) (KOOIJ *et al.*, 2016). Além disso, o apêndice demonstra uma interação relevante com a microbiota intestinal, através da presença de bactérias componentes dessa microbiota que revestem seu interior. A existência desse biofilme apendicular corrobora para o seu potencial benéfico na proteção do intestino (KOOIJ *et al.*, 2016; KAWANISHI *et al.*, 2017).

Contudo, por se tratar de um órgão de defesa, ele também abriga bactérias comensais que, em situações de desordem no trânsito intestinal e acúmulo de substâncias, podem levar à inflamação do próprio órgão ou do restante do cólon, como na colite ulcerativa. Neste contexto, as emergências clínicas causadas por tais afecções representam significativo número de intercorrências hospitalares, principalmente em jovens (KOOIJ *et al.*, 2016; JONES; LOPEZ; DEPPEN, 2021). Desse modo, o objetivo deste capítulo é reunir informações, por meio de uma revisão literária, acerca das funções desempenhadas pelo apêndice vermiforme, sobretudo do ponto de vista imunológico, e modificar a visão de órgão vestigial que o acompanha.

2. ANATOMIA DO APÊNDICE VERMIFORME

Embriologicamente, o apêndice vermiforme deriva do intestino médio, isto é, a parte do intestino primitivo irrigada pelo tronco mesentérico superior (SADLER, 2016). No embrião de 5 semanas, ocorre um rápido crescimento do intestino médio que, juntamente ao seu mesentério, alonga-se mais precocemente que a cavidade

abdominal, resultando na formação de uma projeção dorsoventral, dita alça intestinal primária. Posteriormente, a porção caudal da alça dará origem ao apêndice (SCHOENWOLF *et al.*, 2016).

Após a rotação da alça, que termina por volta do início da 8ª semana de gestação, o intestino médio continua em processo de diferenciação e o broto cecal, que se origina da porção caudal da alça durante a 6ª semana, emite um divertículo alongado e estreito, ou seja, o apêndice (SADLER, 2016). Dessa forma, ao término da vida intrauterina, o apêndice configura-se como uma projeção tubular e alongada na extremidade distal do ceco. Todavia, após o nascimento, as paredes cecais se desenvolvem de maneira desigual, o que desloca o apêndice para uma posição medial (MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2016).

Anatomicamente, o apêndice é uma estrutura tubular, oca e vermiforme, envolvida por uma capa muscular e que termina em fundo cego. Seu comprimento varia entre 2 e 20 cm, sendo comumente mais alongado em crianças e menor em adultos. Origina-se da parede posteromedial do ceco, com a qual é contínua através de um pequeno óstio localizado cerca de 2 cm inferiormente à abertura ileocecal (STANDRING, 2010). A base do apêndice, que é adjacente ao seu óstio, apresenta lúmen menor e musculatura espessada em relação à sua porção caudal, além de ser um ponto de convergência das tênias livre, omental e mesocólica do cólon. Entretanto, ao longo de toda a capa muscular longitudinal do apêndice as tênias estão ausentes, assim como as haustrações características do cólon (GARDNER; GRAY; O'RAHILLY, 1988). Além disso, o órgão está suspenso por uma prega peritoneal curta e triangular, chamada mesoapêndice, que se estende da face posterior da porção inferior do mesentério ileal até a extremidade distal do apêndice (MOORE; DALLEY II; AGUR, 2014).

Sua irrigação é feita principalmente pela artéria apendicular, originária da artéria ileocólica, que é um ramo da artéria mesentérica superior, que, por sua vez, tem origem na parte abdominal da aorta, cerca de 1 cm abaixo do tronco celíaco, ao nível do disco intervertebral entre LI e LII. A artéria apendicular passa posteriormente à parte terminal do íleo e entra no mesoapêndice próximo à base do apêndice. Todavia, artérias acessórias e anastomoses são comuns em sua irrigação, por exemplo ramos da artéria cecal posterior que se unem à artéria apendicular na base do órgão (STANDRING, 2010).

O retorno venoso do apêndice ocorre através das veias apendiculares, que drenam para a veia cecal posterior ou diretamente para a veia ileocólica, tributária da veia mesentérica superior. Tal vaso conflui superiormente e se une com a veia esplênica para formar a veia porta do fígado (STANDRING, 2010). A drenagem linfática, por sua vez, ocorre por meio de vasos que ascendem até linfonodos situados no mesoapêndice e ao longo da artéria ileocólica. Em seguida, vasos linfáticos eferentes conduzem a linfa até os linfonodos mesentéricos superiores, que estão dispostos próximos à raiz da artéria mesentérica superior (MOORE; DALLEY II; AGUR, 2014).

A inervação parassimpática do apêndice deriva dos troncos vagais, passando através dos plexos celíaco e mesentérico superior. Já a inervação simpática deriva dos segmentos medulares T10 a T12, segue pelos nervos esplâncnicos maior e menor até os plexos supracitados. Destes, partem axônios pós-ganglionares, que seguem até o apêndice por meio de plexos periarteriais ao longo da artéria mesentérica superior e de seus ramos (STANDRING, 2010).

Usualmente, o apêndice encontra-se em posição retrocecal. No entanto, seu posicionamento é variável e não é incomum encontrá-lo nas posições retrocólica e pélvica. Além disso, posições pouco comuns, como a subcecal, a pré-ileal e a pós-ileal, podem ser encontradas (STANDRING, 2010). Ademais, o apêndice pode estar fixo ou livre, sendo este o mais comum. No caso de um apêndice fixo, sua posição retrocecal ou retrocólica é mantida pelo mesoapêndice e por uma aderência à parede posterior do ceco ou cólon. O apêndice livre, por sua vez, tem posição variável e determinada pelo enchimento do ceco: quando se encontra cheio, o apêndice toma direção descendente ou pélvica e quando está vazio, a posição apendicular é geralmente retrocecal (GARDNER; GRAY; O'RAHILLY, 1988).

Vale salientar que a posição anatômica do apêndice está relacionada à sintomatologia e à dor em caso de inflamação. A dor referida, nesses casos, é mal localizada, entretanto, geralmente irradia-se pelo quadrante inferior direito do abdome e pela região periumbilical. Dessa forma, destaca-se o ponto de McBurney como um local de provável e máxima sensibilidade dolorosa mediante compressão digital. Este ponto é a projeção superficial da base do apêndice e está localizado no terço medial e lateral da linha oblíqua entre o umbigo e a espinha ilíaca anterossuperior (MOORE; DALLEY II; AGUR, 2014).

3. HISTOLOGIA DO APÊNDICE VERMIFORME

A estrutura microscópica do apêndice é semelhante à do intestino grosso, portanto possui as mesmas quatro camadas do cólon: mucosa, submucosa, muscular externa e serosa (ROSS; PAWLINA, 2016). Todavia, apresenta glândulas intestinais pequenas e em menor quantidade que o intestino grosso. Além disso, suas paredes apresentam abundantes nódulos linfóides (JUNQUEIRA; CARNEIRO, 2013).

O revestimento da mucosa é um epitélio simples cilíndrico, e essa camada é caracterizada por agregados linfóides que se estendem até a submucosa, onde usualmente apresenta centros germinativos, o que indica ativação de células B. Na região em que o epitélio da mucosa recobre os nódulos linfóides, estão presentes as células M, que possuem micropregas abauladas ao invés de microvilosidades típicas. Vale ressaltar que as glândulas intestinais estão presentes na mucosa e que a muscular dessa camada é tipicamente descontínua (STANDRING, 2010). Além das células epiteliais colunares e das células caliciformes que constituem a mucosa, esta camada possui uma lâmina própria de tecido conjuntivo e células que participam da resposta imune do organismo, como macrófagos e linfócitos, que também estão presentes na submucosa (KOOIJ *et al.*, 2016).

Já a muscular externa apresenta uma camada circular interna espessa e uma camada longitudinal externa delgada, seguindo a mesma organização histológica do intestino, contudo sem as tênias e as haustrações, como já dito no 3º parágrafo da anatomia. A camada serosa do apêndice, por sua vez, é contínua com o mesoapêndice. Por fim, vale salientar que a estrutura normal do apêndice pode ser perdida em muitos adultos, sendo preenchido então com tecido cicatricial fibroso, rico em colágeno (ROSS; PAWLINA, 2016).

4. FUNÇÕES

O apêndice vermiforme foi considerado um enigma durante muitos anos e um tópico bastante debatido pela ciência. Isso porque, desde sua identificação, até o século XXI, sua função no corpo humano não era conhecida. Ele foi considerado um órgão vestigial, remanescente, sem finalidades da evolução, principalmente por Charles Darwin. Entretanto, evidências recentes fizeram com que seu propósito fosse reconsiderado, visto que revelaram seu papel imprescindível no desenvolvimento e

preservação do sistema imunológico intestinal e na sua atuação como um local de armazenamento para a microbiota intestinal (JONES; RANZENBERGER; CARTER, 2021; KILLINGER; LABRIE, 2019; KAWANISHI *et al.*, 2017).

No que tange à função imunológica, o apêndice, como parte do tecido linfoide associado ao intestino, possui uma diversidade de células do sistema imune, tendo como principal função a detecção e a remoção de patógenos. Dessa forma, após a identificação de antígenos, esses são apresentados pelas células dendríticas às células imunes, dentro dos folículos linfoides, pelo complexo antígeno-anticorpo, que ativa uma cascata de respostas imunológicas (KILLINGER; LABRIE, 2019; HEINDL; TSOUKLIDIS, 2020).

Para melhor compreender de que modo o apêndice fornece essa resposta imunológica, é necessário analisar a função das células que compõem esse tecido. Dentro do centro germinativo do tecido linfoide, células dendríticas foliculares podem ser encontradas. Além dessas células, o apêndice abrange um conteúdo de linfócitos exclusivos em comparação a outros tecidos intestinais, especialmente as populações de células T, as quais são quantitativamente expressivas no apêndice. Em comparação ao estômago, intestino delgado e grosso, o apêndice detém a maior quantidade de células T reguladoras (Treg), células T natural killer (NK) e células B. Ademais, as células T auxiliares (CD4 +) e citotóxicas (CD8 +) também estão em maiores quantidades no apêndice em relação às placas de Peyer, intestino delgado e cólon. Cada uma das células citadas acima desempenha papéis imunológicos específicos que serão elucidados a seguir (KILLINGER; LABRIE, 2019; HEINDL; TSOUKLIDIS, 2020; KOIJ *et al.*, 2016).

As células Treg estão envolvidas na manutenção da tolerância aos antígenos próprios e na prevenção de doenças autoimunes. Já as células NK, após ativadas, rapidamente desempenham papel de defesa com produção de citocinas e quimiocinas. Enquanto, as células B são produtoras de IgA e IgG, imunoglobulinas que exercem função de proteção através de rápida responsividade imunológica à agentes microbianos (KILLINGER; LABRIE, 2019; HEINDL; TSOUKLIDIS, 2020; KOIJ *et al.*, 2016).

Um fator importante, que contribui para a abundância de linfócitos, é a presença de CCL21, uma quimiocina presente na superfície luminal de vênulas endoteliais altas e em células endoteliais linfáticas, em áreas parafoliculares. A CCL21 se liga à CCR7, e essa ligação permite o recrutamento de linfócitos B e T para o tecido linfoide

apendicular e a migração de células dendríticas ativadas de volta para os linfonodos (KOOIJ *et al.*, 2016).

Outro aspecto notável do apêndice é a capacidade que ele dispõe da produção de um biofilme constituído por uma microbiota comensal muito diversa, envolta por uma barreira de muco e dividida em duas camadas. A primeira é uma camada insolúvel, firme e espessa de mucina que reveste o cólon e se deposita diretamente sobre as células epiteliais intestinais, cuja função é fornecer uma barreira para evitar a passagem de patógenos através do revestimento intestinal. Sobrepondo essa firme camada, está uma camada de mucina mais frouxa e fina. Desse modo, todos esses componentes do biofilme colaboram para a proteção tanto do microbioma apendicular, da passagem e colonização de agentes infecciosos, quanto da limpeza intestinal e do peristaltismo (KILLINGER; LABRIE, 2019; HEINDL; TSOUKLIDIS, 2020; KOOIJ *et al.*, 2016; SALÖ *et al.*, 2016).

Somado a isso, acredita-se que o biofilme apendicular auxilia ativamente na eliminação de bactérias e atua como um refúgio para bactérias comensais. Isso porque o apêndice apresenta lúmen estreito e localização protegida na porção mais proximal do cólon, isolando-o do trânsito fecal. Paralelamente a isso, ele também facilita a recolonização do intestino após uma infecção gastrointestinal, evitando o desenvolvimento de doenças graves. Esta é uma função que pode ser atribuída exclusivamente ao apêndice, pois considera-se que ele seja o único local do intestino grosso onde o biofilme normalmente não foi eliminado após uma doença diarreica (KOOIJ *et al.*, 2016; KILLINGER; LABRIE, 2019).

Destarte, uma vez que a IgA secretora estimula a aglutinação de bactérias e a mucina liga essas bactérias à camada mucosa, ambas auxiliam na formação de biofilme e estão em grande quantidade no apêndice. Portanto, a camada externa de muco do apêndice possui um ambiente pró microbiótico, corroborando sua função de refúgio (KOOIJ *et al.*, 2016).

5. PATOLOGIAS

5.1 Apendicite

Sobre as patologias que estão relacionadas ao apêndice, destaca-se a apendicite. Essa é uma inflamação do órgão que, geralmente, cursa com

apresentação aguda em 24 horas, porém, também pode manifestar-se de forma crônica. Além disso, pode haver complicações inerentes à apendicite (JONES; LOPEZ; DEPPEN, 2021; KOOIJ *et al.*, 2016).

Sua causa mais recorrente é a obstrução do lúmen apendicular, em razão da desordem no trânsito intestinal e consequente acúmulo de substâncias ou impactação de apendicolito. Outras etiologias conhecidas são tumores apendiculares, parasitas intestinais e hipertrofia do tecido linfático. Em função dessa obstrução apendicular, há acúmulo de bactérias no interior do órgão, que desencadeiam uma inflamação aguda e podem provocar perfuração e formação de abscesso. Esses microrganismos que se acumulam, frequentemente, são *Escherichia coli*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides fragilis* e *Pseudomonas*. Ainda, estudos recentes aventam a possibilidade de que a infecção por *Enterobius vermicularis* também pode estar envolvida na gênese da apendicite, sobretudo em países com o índice de desenvolvimento humano baixo e condições socioeconômicas precárias (JONES; LOPEZ; DEPPEN, 2021; TAGHIPOUR *et al.*, 2020).

Normalmente, a apendicite inicia-se com dor abdominal generalizada ou periumbilical que, posteriormente, costuma se restringir ao quadrante inferior direito (QID), sendo mais percebida no ponto de McBurney. À medida que a inflamação evolui, concomitantemente, há aumento da dor abdominal. Além disso, o paciente pode apresentar febre, náuseas e vômitos, diarreia, mal-estar geral, aumento miccional e anorexia, citados na respectiva ordem de maior ocorrência. Entretanto, alguns pacientes podem cursar com sintomas atípicos, por isso deve-se proceder com investigação clínica minuciosa, acompanhada por exames complementares (JONES; LOPEZ; DEPPEN, 2021).

Ao exame físico, podemos encontrar alguns sinais clínicos característicos dessa patologia, observados no Quadro 1.

Quadro 1 - Sinais clínicos da apendicite aguda.

Sinais Clínicos	Características
Sinal de Blumberg Positivo	Dor à descompressão súbita no ponto de McBurney.
Sinal de Rovsing Positivo	Dor na fossa ilíaca direita à palpação da fossa ilíaca esquerda.

Sinal de Lenander Positivo	Temperatura retal maior que a temperatura axilar em mais de 1º C.
Sinal do Psoas Positivo	Dor à extensão e abdução da coxa direita com o paciente em decúbito lateral esquerdo.
Sinal do Obturador Positivo	Dor hipogástrica à flexão e rotação interna do quadril.

Fonte: dados extraídos de JONES; LOPEZ; DEPPEN, 2021.

Em relação aos exames complementares, há aumento na contagem de leucócitos, com ou sem desvio à esquerda, presença de cetonas na urina e proteína C reativa elevada. Também pode haver aumento das bilirrubinas totais, que estão constantemente associadas à apendicite perforada (JONES; LOPEZ; DEPPEN, 2021).

Sob o quesito histológico, na Apendicite Aguda (AA), observa-se ulceração da mucosa, infiltração transmural de neutrófilos, perfuração e inflamação da serosa. Ademais, identifica-se aumento na quantidade de Linfócitos Auxiliares (LT-CD4+) e Citotóxicos (LT-CD8+), esse aumento é justificado pela alteração simultânea na composição da microbiota intestinal durante a AA (KOOIJ *et al.*, 2016).

Do ponto de vista imagiológico, habitualmente, o primeiro método de imagem a ser realizado em pacientes com dores abdominais características de apendicite é a Ultrassonografia (US), devido ao seu baixo custo e ampla disponibilidade. O exame aplica compressão gradual no ponto de McBurney e pesquisa os seguintes aspectos: diâmetro apendicular transverso acima de 6 mm, gordura peri-cecal circundante, halo periférico hipoecogênico, líquido livre, presença de apendicolitos e hiperplasia mural. A presença de halo hipoecoico é o sinal com maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de apendicite através da US (JONES; RANZENBERGER; CARTER, 2021).

A Tomografia Computadorizada (TC) com contraste é um dos métodos diagnósticos por imagem que abrange o maior número de vantagens para avaliar o apêndice e suas patologias associadas. A TC contrastada possui sensibilidade e especificidade de 94 % e 95 %, respectivamente, para o diagnóstico da apendicite. Esse exame apresenta benefício por fornecer imagens com alta qualidade que permitem identificar a patologia com precisão e descartar outras suspeitas, conta com ampla disponibilidade e custo relativamente baixo. Seus achados são semelhantes aos encontrados na US, porém mais fidedignos. Em consonância, a Ressonância

Nuclear Magnética (RNM) apresenta características imagiológicas equiparáveis à TC, todavia goza da benesse de não utilizar radiação ionizante. Entretanto, sua baixa disponibilidade e alto custo operacional inviabilizam a utilização rotineira desse exame (JONES; RANZENBERGER; CARTER, 2021).

No que se refere ao tratamento, o método padrão ouro é a apendicectomia laparoscópica, pois oferece menos dor ao paciente, recuperação mais rápida e a capacidade exploratória de maior parte do abdome por meio de pequenas incisões. Tratando-se do uso de antibióticos, há uma discordância no meio médico sobre os benefícios de sua prescrição, enquanto alguns abominam seu uso, outros administram rotineiramente. Após a apendicectomia, os pacientes evoluem com bom prognóstico, principalmente quando diagnosticados e tratados precocemente. Por outro lado, em casos que cursam com complicações como sepse, abscessos avançados e peritonite, podem ter resolução tardia e complicada, possivelmente exigindo procedimento adicional ou outras intervenções (JONES; LOPEZ; DEPPEN, 2021; MAHMOOD *et al.*, 2021).

5.2 Apendicite aguda em pacientes imunossuprimidos pelo hiv

Estudos relatam uma maior prevalência, cerca de 8 %, de AA em indivíduos imunossuprimidos em decorrência da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), sendo que estão associados a um risco 15 vezes maior de AA perfurada, quando comparados ao restante da população. Isso se deve ao fato de que o HIV pode comprometer o apêndice por diversos meios, sendo eles: acometimento direto do apêndice, predisposição do órgão a infecções oportunistas e desenvolvimento da síndrome inflamatória de reconstituição imune, a qual está intrinsecamente relacionada à terapia antirretroviral combinada. Além disso, existem diversas complicações que podem ser observadas no peri e pós-operatório desses indivíduos em decorrência de sua imunodepressão (MAHMOOD *et al.*, 2021).

Vale ressaltar, ainda, a importância do conhecimento clínico acerca de diagnósticos diferenciais do médico responsável pelo caso, uma vez que a AA em pacientes imunodeprimidos pode se apresentar de maneiras não usuais. Além dos sinais e sintomas comumente relatados na apendicite, como dor no QID e febre, esses pacientes também podem ter outras manifestações atípicas, como mal-estar geral, diarreia, flatulência e indigestão. Dessa forma, exalta-se a relevância do domínio

acerca da fisiopatologia e apresentação clínica de patologias como tuberculose abdominal e pielonefrite, as quais podem simular uma AA, levando a uma conduta terapêutica errônea e mau prognóstico (MAHMOOD *et al.*, 2021).

Acerca do tratamento desses casos, assim como na apendicite em pacientes imunocompetentes, a abordagem de escolha consiste na apendicectomia laparoscópica. Porém, como dito anteriormente, possui alto risco de perfuração apendicular, o que pode culminar em graves consequências ao paciente, como a sepse disseminada. Vale salientar, a importância de um excelente cuidado peri e pós-operatório, visto que esses pacientes possuem maior probabilidade de desenvolver agravos potencialmente fatais, como infecção, retardo na cicatrização, perfuração, com posterior abscesso e, conseqüentemente, peritonite grave (MAHMOOD *et al.*, 2021).

5.3 Colite ulcerativa

A Colite Ulcerativa (CU) é uma afecção inflamatória crônica restrita à mucosa do cólon, que tem como principais características o padrão de apresentação recorrente e remitente. Quanto à sua patogênese, é considerada uma doença de natureza multifatorial, em que são incluídos tanto fatores genéticos, quanto fatores ambientais. Sendo assim, viver em países industrializados, infecções do TGI e o uso de antibióticos e anti-inflamatórios não esteroidais indiscriminadamente, são alguns dos possíveis fatores de risco para CU. Em contrapartida, tabagismo e apendicectomia são associados negativamente ao desenvolvimento de CU (PARIAN *et al.*, 2016).

Em oposição às alterações histológicas presentes na AA, na CU é possível observarmos uma reação inflamatória crônica e autoimune do apêndice. Diante do quadro, nota-se aumento considerável da diferenciação de células de Paneth, diminuição da quantidade de células caliciformes e surgimento de abscessos nas criptas de Lieberkuhn, ao passo que infiltração neutrofílica não é significativa. Frente a isso, tal processo inflamatório se aproxima ao que ocorre na CU no cólon, em contraste à uma apendicite aguda “típica”, fazendo com que as lesões saltadas sejam sugestivas de uma colite em curso e afastando a possibilidade das afecções ocorrerem concomitantemente (KOOIJ *et al.*, 2016).

Nesse contexto, é possível afirmar que a inflamação do óstio apendicular não é restrita apenas aos casos de CU no cólon ascendente ou pancolônica, podendo ocorrer também na forma branda restrita ao cólon esquerdo ou reto. Ainda, em algumas ocasiões, esse quadro do apêndice pode preceder a retocolite ulcerativa, sugerindo alguma relação causal entre a reação inflamatória e a gênese da doença. Quanto à inflamação do apêndice vermiforme, a mesma apresenta-se de maneira restrita à mucosa e tem como resultante uma alteração funcional e quantitativa linfocitária, apresentando uma elevação de CD4+ em relação ao CD8+ presente nos linfócitos T, uma vez que o antígeno CD4+ elevado atua como um mediador de citocinas patogênicas na CU. Além disso, nos quadros de CU, observa-se um aumento expressivo do marcador CD25 tanto em LT-CD4+ quanto em LT-CD8+. Sendo assim, é possível aventarmos a possibilidade de que o apêndice atue como o princípio gerador da CU, tendo seu início nesse segmento intestinal precocemente ao acometimento do restante do cólon (KOOIJ *et al.*, 2016; PARIAN *et al.*, 2016).

Diante o exposto, estudos recentes sugerem que a apendicectomia altera o padrão de resposta imune, favorecendo linfócitos T supressores e reduzindo o número de células T auxiliares, culminando na diminuição de interleucina 4, sabidamente mediadora de citocinas patogênicas da CU. Entretanto, apesar de estudos observacionais em humanos demonstrarem uma relação inversa entre apendicectomia e o desenvolvimento de CU, existem dados conflitantes quanto à gravidade, necessidade do uso de imunossupressores e as taxas de recidivas da doença após o procedimento cirúrgico. Frente a isso, considerando-se o papel possivelmente protetor da apendicectomia, tal intervenção tem sido proposta como um tratamento para a CU, sobretudo em pacientes geneticamente suscetíveis, com histórico familiar rico em casos positivos para a doença (PARIAN *et al.*, 2016).

Portanto, com a possibilidade de que o apêndice possa atuar de maneira maléfica para a gênese da CU, faz-se necessária uma melhor investigação para avaliar a real correlação entre a resposta imune no órgão e seus efeitos no curso da CU.

6. VIDA APÓS APENDICECTOMIA

Sendo um órgão linfoide, com quantidade acentuada de células T, o apêndice atua como protetor da proliferação de bactérias resistentes a antibióticos em casos de

infecções intestinais. Isso se dá ao fato de tal órgão ser precursor de células plasmáticas do intestino, as quais são responsáveis pela ativação de anticorpos intrínsecos a esse tecido, como a IgA, essenciais para a manutenção da microbiota habitual. Dessa forma, estudos recentes relatam a apendicectomia como um fator prejudicial à autoimunidade intestinal e ao microbioma natural do TGI, tornando o indivíduo mais suscetível à infecções oportunistas e a danos à saúde pessoal (KAWANISHI *et al.*, 2017).

Por apresentar-se como uma extensão tubular do ceco, o apêndice comporta diversos microorganismos comuns da microbiota colônica. Dessa forma, constitui-se como um potencial tecido para reposição de bactérias naturalmente presentes no intestino, restringindo a proliferação descontrolada de patógenos resistentes ou incomuns, o que dificulta o desenvolvimento de bacteremia ou outras infecções potencialmente fatais. Além disso, o apêndice caracteriza-se como uma barreira à migração de bactérias do cólon para o intestino delgado, evitando uma colonização imprópria (KAWANISHI *et al.*, 2017).

No que tange à infecção pelo *Clostridium difficile* (CD), a qual, sabidamente, constitui-se como uma das principais ameaças para pacientes hospitalizados e/ou, comumente, adquirida na comunidade, alguns estudos relatam a correlação do apêndice na recorrência e progressão da infecção e a maior vulnerabilidade observada em pacientes apendicetomizados, o que ainda requer maiores investigações. Contudo, tal relação se deve ao fato de que o apêndice constitui-se como um tecido linfoide associado ao intestino proeminente e como um reservatório bacteriano em decorrência de seu abundante biofilme, atuando na manutenção da imunidade e do microbioma natural do intestino, respectivamente (HEINDL; TSOUKLIDIS, 2020).

Em vista disso, estudos comprovaram que a associação das funções do apêndice age reduzindo os riscos de uma infecção recorrente por CD ou a sua evolução para uma infecção fulminante. Vale ressaltar a relevância do biofilme, uma vez que além de constituir-se como uma barreira de proteção, age eliminando bactérias prejudiciais após uma doença diarreica, além de fornecer a reinoculação de bactérias favoráveis para o cólon, o que evita a germinação e aderência do CD. Ademais, estudos afirmam que, após uma infecção por CD, as toxinas produzidas por essa bactéria estimulam as células B do apêndice a se especializarem na produção

de IgG e IgM, as quais atuam no combate de infecções recorrentes (HEINDL; TSOUKLIDIS, 2020).

Dessa forma, conclui-se que o apêndice se apresenta como um órgão muito além de apenas vestigial dispensável e que suas funções atuam em diversos âmbitos essenciais para o pleno e adequado funcionamento do organismo (KAWANISHI *et al.*, 2017). Assim sendo, a apendicectomia deve ser avaliada minuciosamente, a fim de ser realizada apenas em casos estritamente necessários e indicados (HEINDL; TSOUKLIDIS, 2020).

7. CONCLUSÃO

Perante os fatos elencados, pode-se inferir que o apêndice vermiforme não é somente um órgão vestigial, remanescente e sem finalidades para o corpo humano, mas sim, um órgão de importância imunológica e funcional no TGI. Quanto ao seu caráter imune, as células dendríticas reconhecem e apresentam antígenos às células do sistema imunológico, localizadas dentro dos folículos linfóides presentes em sua mucosa. Consequentemente, há ativação de uma cascata de respostas imunes que irão eliminar o patógeno.

No que tange ao seu caráter funcional, o apêndice é considerado o único órgão que atua como reservatório para componentes da microbiota gastrointestinal. Tal função é de extrema importância para reintegrar o microbioma em casos de seu comprometimento, a exemplo dos episódios diarreicos.

Portanto, frente às funções supracitadas ao longo do capítulo, conclui-se que o apêndice vermiforme é extremamente importante para a manutenção de uma vida saudável dos seres humanos, sendo necessárias pesquisas adicionais acerca desse assunto. Dentre os objetivos das investigações, deve-se procurar entender melhor como se dá, na prática, as funções do apêndice. Sendo assim, é deveras importante focar no melhor entendimento dos benefícios e malefícios da realização da apendicectomia como tratamento da AA ou como prevenção para CU, uma vez que o procedimento pode impactar na qualidade de vida do paciente. Por fim, ficam evidentes as significativas funções desempenhadas pelo apêndice vermiforme, sobretudo do ponto de vista imunológico, possibilitando uma modificação quanto à visão de órgão vestigial que o acompanha.

REFERÊNCIAS

GARDNER, E.; GRAY, D. J.; O' RAHILLY, R. **Anatomia: estudo regional do corpo humano**. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1988.

HEINDL, S. E.; TSOUKLIDIS, N. **Appendectomy as a Potential Predisposing Factor for the Development of Recurrent and Fulminant Clostridium Difficile**. Cureus, 28 ago. 2020.

JONES, M. W.; LOPEZ, R. A.; DEPPEN, J. G. **Appendicitis**. [Internet]. Nih.gov. Stat Pearls Publishing; 8 fev. 2021.

JONES, S.; RANZENBERGER L.R.; CARTER, K.R. **Appendix Imaging** [Internet]. Nih.gov. Stat Pearls Publishing, 28 jul. 2021.

JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica: texto e atlas**. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KAWANISHI, K. et al. **Appendectomy as a Risk Factor for Bacteremic Biliary Tract Infection Caused by Antibiotic-Resistant Pathogens**. Bio Med Research International, v. 2017, p. 1–6, 2017.

KILLINGER, B.; LABRIE, V. **The Appendix in Parkinson's Disease: From Vestigial Remnant to Vital Organ?** Journal of Parkinson's Disease, v. 9, n. s2, p. S345–S358, 30 out. 2019.

KOOIJ, I.A. et al. **The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature**. Clinical & Experimental Immunology, v. 186, n. 1, p. 1–9, 19 jul. 2016.

MAHMOOD, A. et al. **Acute appendicitis in people living with HIV: What does the emergency surge on needs to know?** SAGE Open Medicine, v. 9, p. 205031212098246, jan. 2021.

MOORE, K. L.; DALLEY II, A. F.; AGUR, A. M. R. **Anatomia orientada para a clínica**. 7ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

MOORE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. **Embriologia Clínica**. 10ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

PARIAN, A. et al. **Appendectomy does not decrease the risk of future colectomy in UC: results from a large cohort and meta-analysis**. Gut, v. 66, n. 8, p. 1390–1397, 13 abr. 2016.

ROSS, M. H.; PAWLINA, W. **Histologia: texto e atlas, correlações com Biologia celular e molecular**. 12ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SADLER, T.W. **Langman Embriologia Médica**. 13ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.

SALÖ, M. *et al.* **Evaluation of the microbiome in children's appendicitis.** International Journal of Colorectal Disease, v. 32, n. 1, p. 19–28, 9 set. 2016.

SCHOENWOLF, G. C.; BLEYL, S. B.; BRAUER, P. R.; FRANCIS-WEST, P. H. **Larsen Embriologia Humana.** 5ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.

STANDRING, S. (Ed.). **Gray's anatomy: a base anatômica da prática clínica.** 40ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

TAGHIPOUR, A. *et al.* **The neglected role of *Enterobius vermicularis* in appendicitis: A systematic review and meta-analysis.** PLOS ONE, v. 15, n. 4, p. e0232143, 23 abr. 2020.

CAPÍTULO 13

EVALUATION OF DRUG INTERACTIONS AND THEIR IMPACT ON VIROLOGICAL FAILURE OF PEOPLE LIVING WITH HIV/AIDS OVER 50 YEARS OF AGE

Mauricio Fernando Favaleça

Mestre

Instituição: Universidade Brasil

Endereço: Rua Serra dos Cristais n 648 Jardim Brasília - Fernandópolis/SP

E-mail: mauriciofavaleca@gmail.com

Márcio Cesar Reino Gaggini

Mestre

Instituição: Universidade Brasil

Endereço: Rua Sergipe 702 Centro, Fernandópolis/SP

E-mail: mgaggini@terra.com.br

Wilson Luis de Oliveira

Mestre

Instituição: Fundação educacional do Município de Assis – FEMA

Endereço: Rua Dom José Lázaro Neves, 380, apartamento 273 - Centro - Assis/SP

E-mail: infectowilson@gmail.com

Nilton Cesar Pezati Boer

Doutor

Instituição: Universidade Brasil

Endereço: Estrada projetada F1, S/N Fazenda Santa Rita, Fernandópolis/SP

E-mail: niltonboer@bol.com.br

ABSTRACT: The discovery of the antiretroviral therapy (ART) increased life expectancy of people living with HIV (PLHIV). This chronic condition was associated with other diseases with a higher risk of multiple drug use and drug interactions. Drug interactions can cause therapy failures and side effects. This cross-sectional study was carried out in three specialized clinics located in the northwestern of the state of São Paulo from September to December 2019, and evaluated the potential drug interactions in PLHIV and its impact on virological failure. PLHIV aged 50 years or older were included, using ART and other drugs for more than one year and viral load tests in the last 6 months. The data were obtained through a structured questionnaire and medical records. The interactions were analyzed by the Liverpool drug interaction database. The virological failure was defined as two exams of viral loads above 200 copies/ml. We performed a descriptive analysis of the results. Among the 113 people included in the study, 43.36 % acquired the virus after the age of 50 and 61.95 % reported had never stopped using ART. There were comorbidities (89.38 %), the main ones: arterial hypertension (47.79 %), diabetes (20.35 %) and depression (17.70%). The drug interactions appeared in 74.34 % of the respondents and 7.08% presented contraindicated interactions. The drugs involving the central nervous system were responsible for most interactions (47.58 %), followed by antihypertensive drugs, hypoglycemic drugs and statins. Protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors showed a higher number of interactions. Only three individuals (2.65 %) showed virological failure, two of which presented adherence failure. Drug

interactions were very prevalent among individuals with HIV/AIDS over 50 years of age and these interactions have the potential to change mainly the comedication concentration and have no significant impact on virological failure.

KEYWORDS: HIV infections; Aging; Anti-retroviral agents; Polypharmacy; Drug interactions.

RESUMO: A descoberta da terapia anti-retroviral (ART) aumentou a expectativa de vida das pessoas vivendo com HIV (PLHIV). Esta condição crônica foi associada a outras doenças com maior risco de uso múltiplo de drogas e interações medicamentosas. As interações medicamentosas podem causar falhas terapêuticas e efeitos colaterais. Este estudo transversal foi realizado em três clínicas especializadas localizadas no noroeste do estado de São Paulo de setembro a dezembro de 2019, e avaliou as potenciais interações medicamentosas na PVHA e seu impacto sobre as falhas virológicas. Foram incluídas as PLHIV com 50 anos ou mais, usando ART e outras drogas por mais de um ano e testes de carga viral nos últimos 6 meses. Os dados foram obtidos através de um questionário estruturado e registros médicos. As interações foram analisadas pelo banco de dados de interação de medicamentos de Liverpool. A falha virológica foi definida como dois exames de cargas virais acima de 200 cópias/ml. Realizamos uma análise descritiva dos resultados. Dentre as 113 pessoas incluídas no estudo, 43,36 % adquiriram o vírus após a idade de 50 anos e 61,95 % relatadas nunca haviam parado de usar ART. Houve comorbidades (89,38 %), as principais: hipertensão arterial (47,79 %), diabetes (20,35 %) e depressão (17,70 %). As interações medicamentosas apareceram em 74,34 % dos entrevistados e 7,08% apresentaram interações contraindicadas. As drogas envolvendo o sistema nervoso central foram responsáveis pela maioria das interações (47,58 %), seguidas por drogas anti-hipertensivas, drogas hipoglicêmicas e estatinas. Os inibidores de protease e os inibidores de transcriptase reversa não-nucleosídeos apresentaram um número maior de interações. Apenas três indivíduos (2,65 %) apresentaram falha virológica, dois dos quais apresentaram falha de aderência. As interações medicamentosas foram muito prevalentes entre indivíduos com HIV/AIDS acima de 50 anos de idade e essas interações têm o potencial de mudar principalmente a concentração de comedicação e não têm impacto significativo na falha virológica.

PALAVRAS-CHAVE: Infecções por HIV; Envelhecimento; Agentes anti-retrovirais; polifarmácia; Interações medicamentosas.

1. INTRODUCTION

With the discovery of the highly active antiretroviral therapy (ART) against HIV there was a reduction in mortality rates and an increase in the life expectancy of these individuals approaching a person without virus infection^{1,2}.

According to the United Nations Joint Programme on HIV/Aids (UNAIDS), in 2019 about 38 million people were living with HIV, and 25.4 million of them had access to antiretroviral therapy, compared to 6.4 million in 2009³.

In Brazil, from 1980 to June 2019, 966.058 cases of AIDS were diagnosed. In the last ten years, an increase in the number of cases of men in the age group over 60 years were observed⁴. The country offers state-of-the-art antiretroviral therapy, composed primarily of Lamivudine, Tenofovir and Dolutegravir, widely disseminated to the HIV population through a public, universal and free system⁵.

HIV treatment has improved substantially since the introduction of the ART and it has transformed it into a chronic condition consequently associated with other diseases and increased risk of multiple drug use^{6,7,8}.

It is emphasized that, mainly after the development of drugs that improve sexual performance such as the use of prostheses for erectile dysfunction by men and hormone replacement by women, the elderly have become increasingly sexually active. In addition, older individuals are less likely to have safe sex^{9,10}. The higher prevalence of comorbidities, the use of multiple drugs, and drug interactions in this population require a multidisciplinary approach, besides, it is necessary to develop public health policies involving prevention guidelines adapted to the elderly^{11, 12}.

The consequences on aging caused by the use of drugs in HIV-infected individuals are not well known, as well as the potential for drug interactions with ART and other co-administered drugs and the impact of these factors on the tolerability of therapy and the virologic response^{13,14}. The fact is that pharmacokinetic interactions between ART and other concomitant medicines are common and may lead to an increase or a decrease in drug exposure, reducing the effectiveness of said therapy or increasing its toxicity^{15,16}. Studies in the Netherlands, the United States and Kenya showed a potential for clinically significant interactions between 14 – 41 % of patients¹⁶. Therefore, the prevention, the identification, and the management of drug interactions are crucial for patient care¹⁷.

The aim of this study was to evaluate the potential drug interactions in people

living with HIV/AIDS over 50 years of age and to reveal the impact of these interactions on virological failure.

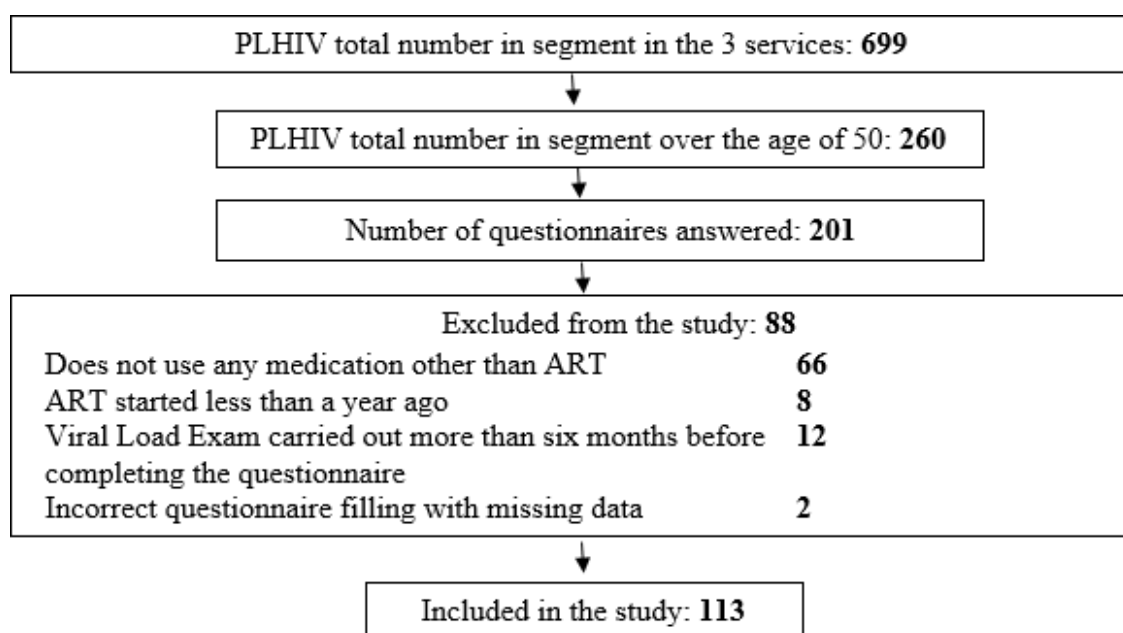
2. MATERIAL AND METHODOS

2.1 Study population

The research was carried out in three centers specialized in the treatment of people living with HIV/AIDS located in the north western of the state of São Paulo. At the Care Center for Infectious and Parasitic Diseases (CADIP) in the county of Fernandópolis, and at the Specialized Assistance Service (SAE) of the counties of Jales and Santa Fé do Sul. Individuals with a diagnosis of HIV infection aged 50 or older were investigated. The following were excluded from the study: 1) people living with HIV under the age of 50; 2) those who did not have ART with drawal between the months of September and December 2019; 3) those who did not accept to participate in the survey after reading the Informed Consent Form (ICF) (annex1); 4) those who started ART less than a year ago; 5) those who did not carry out viral load tests in the last six months before the application of the questionnaire; and 6) those who used only antiretroviral drugs or who used other drugs less than a year after the questionnaire was applied.

This study was approved by the Research Ethics Committee with opinion number 3.519.831.

Fig. 1 – Flowchart of people living with HIV/AIDS over the age of 50 included in the study



2.2 Study's design

In this cross-sectional study, a structured questionnaire administered by professionals responsible for dispensing antiretroviral drugs after reading and accepting the ICF was applied, data from the results of laboratory tests were also consulted, as well as the patients' ART was confirmed in medical records. The questionnaire contained epidemiological data, issues involving adherence to ART, names of antiretroviral therapy medications, names of other medications in continuous use for over a year, value of tests for HIV viral load (using the Real Time PCR/Abbott method), CD4 T lymphocyte count, antiretroviral treatment time, and comorbidities.

After data collection, drug names were entered into the University of Liverpool's drug interactions website (<https://www.hiv-druginteractions.org/>)¹⁸. This website provides a report on drug interactions and classifies the clinical significance of each according to a color system: red ("these drugs should not be co-administered"), amber ("potentially clinically significant interaction that may require additional monitoring, change in drug dosage or time of administration"), yellow ("weak potential for interaction with unlikely need for additional monitoring or dose adjustment"), and green ("no clinically significant interaction"). Medicines that did not exist on the website list were excluded. All patients with drug interactions were analyzed for viral load. Virological failure was defined in individuals with the last two HIV viral load tests above 200 copies/ml.

2.3 Data analysis

The data obtained were stored in a Microsoft Excel spreadsheet and a descriptive analysis of the data was performed.

3. RESULTS

According to the data provided by the surveyed services, there is a prevalence of 37.19 % of people over the age of 50 in the HIV/AIDS segment.

Among the 113 included in the survey, 65.49 % were in the age group of 50 to 59 years old, 20.35 % between 60 and 69 years old, 12.39 % between 70 and 79 years old, and 1.77 % over 80 years old. The mean age was 58.75 (standard deviation 7.2).

Regarding age at diagnosis of HIV, 43.36 % acquired the disease after 50 years of age and 56,74 % before.

As for the time of these people living with the virus, 32.74 % have lived with the virus for 5 years, 23 % for 6 to 10 years, 35.40 % for 11 to 20 years, and 8.85 % between 21 and 30 years.

Regarding sex and education, 51.33 % were female and 48.67 % male, 3.5 % had no level of education, 51.33 % had incomplete elementary school, 16.82 % had complete elementary school, 3.54 % had incomplete high school, 13.27 % had complete high school, 9.73 % had complete higher education, 0.88 % had incomplete higher education, one case was ignored due to the lack of response in the questionnaire.

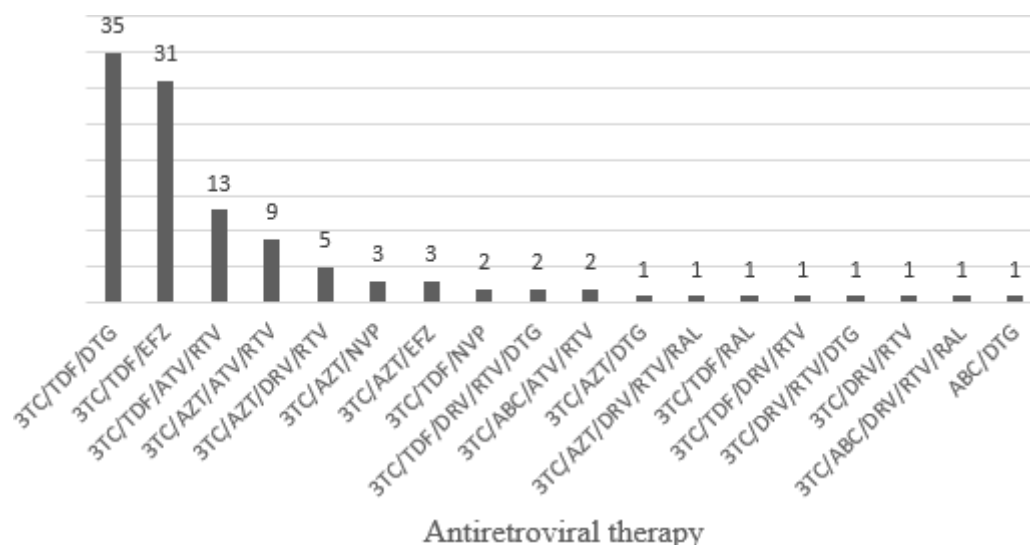
Regarding comorbidities, only 10.62 % had no comorbidities, 40.71 % had one, 31.86 % two, 10.62 % three, 6.18 % four or more. The most common comorbidities are described in table 1.

Tabela 1. Main comorbidities reported in the questionnaires

Comorbidities	Percentage
Systemic Arterial Hypertension	47,79%
Diabetes Mellitus	20,35%
Depression	17,70%
Dyslipidemia	13,27%
Hypothyroidism	9,73%
Heart disease	7,08%
Anxiety disorder	5,53%
Bipolar disorder	4,42%
Prostatic hyperplasia	3,54%
Panic syndrome	3,54%
Epilepsy	2,65%
Gastritis	2,65%
Peripheral Vascular Insufficiency	2,65%

Among the ART regimens used, only two case made use of a dual regimen, the others made use of schemes with three or more antiretrovirals and the most used associations were with nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (NRTI) associated with an inhibitor from Integrase (INI) or with non-nucleoside analog transcriptase inhibitors (NNRTIs) or with Protease Inhibitors (PI).

Fig. 2 - ART scheme for the 113 individuals included in the study: Lamivudine (3TC); Tenofovir (TDF); Dolutegravir (DTG); Efavirenz (EFZ); Atazanavir (ATV); Ritonavir (RTV); Zidovudine (AZT); Darunavir (DRV); Nevirapine (NVP); Abacavir (ABC); Raltegravir (RAL)



Among the 113 included in the study, 25.66 % used a medication in addition to ART, 23.89 % used two, 18.58 % used three, 14.6% used four, 17.70 % used 5 or more medications.

In our study, there were 74.34 % of individuals with drug interactions, with 7.08 % having red interactions. There was a total of 124 drug interactions, 50 of these

were yellow interactions, 66 were amber, and 8 were red (Table 2).

Drugs involving the central nervous system were responsible for most of the interactions (47.58 %) followed by antihypertensive drugs (25.8 %), hypoglycemic agents (7.25 %), and statins (5.64 %). Among antiretrovirals, the classes of protease inhibitors (PI) and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) showed the highest number of drug interactions.

Regarding adherence to their antiretroviral therapy, 5.3 % reported not taking their medication most days, 32.74 % said they have already stopped taking their medication and 61.95 % answered that they never stopped taking ART.

The results of tests for HIV viral load and LT CD4 count revealed that most individuals had LT CD4 above 500 cells/mm³ and undetected HIV viral load (less than 40 copies/ml).

Table 3 - Values of CD4 T lymphocytes and HIV viral load.

LT CD4 value - cells/mm³	n ° - % of individuals	
Above 500	75 - 66.38 %	
Between 350 - 500	22 - 19.47 %	
Between 200 - 349	12 - 10.62 %	
Between 100 - 199	3 - 2.65 %	
Less than 100	1 - 0.88 %	
HIV viral load value-copies/ml	n ° - % of individuals	n ° - % of individuals
	Last CV	Penultimate CV
Not detected < 40	101 - 89.38 %	101 - 89.38 %
40 – 1000	9 - 7.96 %	9 - 7.96 %
1001 – 10,000	1 - 0.88 %	2 - 1.77 %
Above 10,000	2 - 1.77 %	1 - 0.88 %

The table 4 reveals the main drug interactions found in our research according to the University of Liverpool's drug interactions website¹⁸.

Table 4 – Most common amber drug interactions and red drug interactions.

Interaction	Antiretroviral	Other drugs	Interaction description	n°
Red	Atazanavir/ Ritonavir	Quetiapine	It may increase concentrations of Quetiapine. Risk of prolongation of the QT interval on the electrocardiogram.	3
	Atazanavir/ Ritonavir	Omeprazole	May reduce concentration and effectiveness of ATV/RTV	1
	Atazanavir/ Ritonavir	Budesonide	May increase corticosteroid concentrations, switch to beclomethasone suggested	1
	Darunavir/ Ritonavir	Domperidone	May increase Domperidone concentrations and side effects such as increased QT interval	1
	Nevirapine	Phenobarbital	May reduce NVP levels and cause loss of therapeutic effect with possible development of resistance	1
Amber	Efavirenz	Clonazepam	May reduce Clonazepam concentrations	9
	Dolutegravir	Metformin	Increases Metformin concentrations	6
	Atazanavir/ Ritonavir	Clonazepam	May increase Clonazepam concentrations	5
	Efavirenz	Atorvastatin	May reduce Atorvastatin concentrations	4
	Efavirenz	Levothyroxine	May increase Levothyroxine elimination, monitor TSH	4
	Darunavir/ Ritonavir	Clonazepam	May increase Clonazepam concentrations	3
	Dolutegravir	Atenolol	May increase Atenolol concentrations	3
	Atazanavir/ Ritonavir	Amitriptyline	May increase Amitriptyline concentrations, risk of prolongation of the QT interval	2
	Atazanavir/ Ritonavir	Diazepam	May increase the effects of Diazepam	2
	Atazanavir/ Ritonavir	Lithium	May reduce lithium concentrations, risk of prolonging the QT interval	2
	Darunavir /Ritonavir	Atorvastatin	May increase Atorvastatin concentrations and may cause myopathy	2
	Atazanavir/ Ritonavir	Propranolol	May increase the concentrations of Propranolol	2

Of the 113 included in the study, 110 (97.34 %) had no virological failure, 3 (2.65 %) had virological failure (the last two viral load tests above 200 copies/ml) and drug interactions. Table 5 shows the cases defined as virological failure.

Table 5 - Cases of virological failure.

Case	ART	Com edications	Last Viral Load copies/ml	Penultimate viral load copies/ml	As for adherence, have you ever stopped taking your medication?
1	3TC/TDF ATV/RTV	Losartan	10680	8158	Approximately more than half the time
2	3TC/TDF ATV/RTV	Amitriptyline	53317	513	Approximately more than half the time
3	3TC/TDF EFZ	Amitriptyline Diazepam	229	877	Not once

4. DISCUSSION

According to the present study, in these three centers specialized in the care of PLHIV, 37 % of individuals in the segment with the disease are in the age group of 50 years or more. In the United States (USA), in 2009, this age group represented 33 % and it was estimated that by 2020 it would be more than half of the cases¹⁹.

Among those included in the study, there is a predominance of women with little difference between genders. In Brazil, the number of infected men is greater than the number of women, but national data show that in this age group there is a lower ratio between genders, being 1.8 men for each woman⁴. This study revealed that the low level of education coincides with the profile found in individuals with AIDS in Brazil⁴.

Regarding adherence to ART, taking medication with a frequency of at least 80 % is considered sufficient adherence to achieve viral suppression and maintenance¹⁵. In this study, 38 % of those surveyed reported failure in adherence, this data is very variable among national studies and may present a rate of 18 % to 74.3 %²⁰. There is a difference between the methods of assessing adherence, in the same study the rate of non-adherence varied from 22.9 %, 31.9 %, and 74.3 % according to medical records, self-report, and pharmaceutical records, respectively²¹.

The most widely used ART schemes were composed of two nucleoside reverse transcriptase inhibitors combined with an integrase inhibitor or a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor or a protease inhibitor, these being the most widely used schemes in the world and following the Brazilian protocol ^{15,22}.

Polypharmacy is common in people over 50 ^{23,24}. In a Brazilian study, 26.5 % of the elderly used drugs with potential drug interaction ²⁵. However, when the sample is made up of people living with HIV, this potential increases due to ART reaching 68 %

As we have found in our research, others that have already been carried out also show that comorbidities such as cardiovascular diseases, especially hypertension, dyslipidemia, and diabetes become highly prevalent among HIV-infected patients ^{19,26,27,28}. Furthermore, we also corroborate with other studies regarding the high prevalence of diseases such as depression, anxiety disorder, and other mental illnesses^{17,19}.

Pharmacokinetic interactions between ART and other concomitant drugs are common and can lead to an increase or decrease in exposure to drugs, reducing the effectiveness of ART or increasing its toxicity¹⁵. In this study, we noted that most drug interactions occur with classes of antiretroviral drugs such as protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (Table 2). These classes are inhibitors and inducers of the cytochrome P450 (CYP) enzyme system ¹⁹. The introduction of Ritonavir to increase the bioavailability of most protease inhibitors, increased the risk of clinically significant drug interactions, Ritonavir is an extremely potent inhibitor of CYP 3A4 and 2D6, which metabolize almost 70 % of all drugs that are metabolized by the CYP450. Protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors may also affect the activity of glycoprotein P, a transport protein that prevents the accumulation of toxins ¹⁹.

The services researched in this study are within the global goal of the Joint United Nations Programme on AIDS, which has set global targets so that 90 % of people on antiretroviral treatment should have their viral loads suppressed in 2020. However, in the United States, 20 % of people living with HIV who have been linked to care or are on ART remain virologically without suppression ²⁹.

In this study, we defined virological failure as the inability to maintain suppression of viral replication at a level below 200 copies/mL ²². Sporadic detection of low viremia (less than 200 copies/mL) represents, in most cases, replication of wild viruses from infected latent cells¹⁵. An isolated measure of HIV Viral Load detectable among undetectable measures, defined as a viral blip, does not constitute a virological failure ³⁰. However, persistent low viremia can be the result of an emergence of resistance and predicted failure of ART. Persistent viremia with more than 200 copies/mL generally represents virological failure ³¹.

There were only three cases defined as virological failure (Table 5). In case 1,

there was an interaction classified as amber between Atazanavir/Ritonavir and Amitriptyline in an individual with failed ART adherence. This interaction has the potential to increase the concentrations of tricyclic antidepressants^{15,18,22}. Amitriptyline is metabolized predominantly by CYP2D6 and CYP2C19 and ATV/RTV can potentially increase exposure to Amitriptyline and cause side effects¹⁸. When administering both drugs, monitoring of the electrocardiogram is indicated due to the risk of prolongation of the QT interval¹⁸. In addition, it may be necessary to change the dose of Amitriptyline and monitor the effects of the drug based on clinical evaluation and drug concentration²².

The second case also fails to adhere to ART and the drug interaction is considered yellow between Atazanavir/Ritonavir and Losartan¹⁸. Losartan is bioactivated mainly by CYP2C9^{18,32}. This drug is metabolized by CYP3A4 inhibitors such as protease inhibitors and should be used with caution in combination³². Ritonavir is a modest inducer of CYP2C9 and ATV/RTV can increase the conversion to the most pharmacologically active metabolite¹⁸. A prior dose adjustment is not recommended¹⁸.

In the last case (case 3), the patient reports good adherence to ART and the interaction is classified as amber between Efavirenz and Diazepam. Diazepam is a benzodiazepine class drug, this class is widely used worldwide, in a study carried out in the metropolitan region of São Paulo it was observed a prevalence of use of benzodiazepines of 3.6 % in the general population and 7.8 % among subjects with a mental health condition³³.

Diazepam is metabolized to nordiazepam by CYP3A4 and 2C19 and additionally by temazepam, mainly by CYP3A4. Efavirenz can potentially decrease exposure to Diazepam. In these cases, there is a need to monitor the clinical effect and withdrawal symptoms¹⁸. All non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors are metabolized in the liver by the CYP3A isoenzymes. Co-administration with drugs that induce or inhibit these enzymes can alter the concentrations of NNRTIs, resulting in virological failure or adverse effects³⁴. Therefore, this interaction needs to be better studied, as it could interfere with antiretroviral treatment and be the cause of virological failure. The HIV genotyping test should be ordered in cases of treatment failure. In the latter case, the individual has the last viral load with 229 copies/ml, and it is not possible to perform the exam, since the genotyping tests available for use in Brazil have been

validated for viralload values above 500 copies/mL ¹⁵.

For all suspected cases of virological failure, it is initially suggested to correct adherence failures, repeat a viral load test, evaluate the pharmacological interactions that lead to a decrease in the concentration of antiretroviral drugs, and in the need to change the antiretroviral regimen, consult a resistance specialist ¹⁵.

In the current global home confinement situation due to the Coronavirus COVID-19 outbreak, most individuals are exposed to an unprecedented stressful situation of unknown duration. This may not only increase daytime stress, anxiety and depression levels, but also disrupt sleep ³⁵. The increase in the number of psychotropic drugs during the pandemic should also be monitored in HIV patients due to the increased risk of drug interactions.

As in this research, in a Swiss cohort study we observed a large number of drug interactions in people living with HIV, in addition, we also noticed that there was no adverse effect on the effectiveness of ART and most interactions affected co-medications ¹⁷.

The evaluation of the interaction with dose adjustment showed benefits in reducing viral load in another study ³⁶.

Online tools can help doctors reduce the risks of these drug interactions. More than a third of clinically significant drug interactions may not be correctly identified by physicians ¹⁶. For this reason, online tools should be easily available in all PLHIV care settings.

Although the measures used can only identify potential drug interactions, it does not mean that all potential interactions or inappropriate drugs will result in adverse results, they do identify concerns that should be monitored ²⁸.

Further studies should be carried out to improve the scientific evidence between these interactions and their interference in the treatment of HIV and other diseases.

5. CONCLUSION

In our study, we noted that drug interactions are very prevalent among individuals with HIV/AIDS over 50 years of age and that these interactions have the potential to mainly alter the concentration of comedications and have no significant impact on virological failure.

REFERENCES

1. Piot P, Quinn TC. Response to the AIDS Pandemic – A global health model. *N Engl J Med*. 2013; 368: 2210-2218. DOI: 10.1056/NEJMra1201533
2. Siddiqi AE, Hall HI, Hu X, Song R. Population-Based Estimates of Life Expectancy After HIV Diagnosis: United States 2008-2011. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2016; 72(2):230-236. DOI: 10.1097/QAI.0000000000000960
3. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS/UNAIDS. Estatísticas. [cited 2020 Sept. 26]. Available from: <https://unaids.org.br/estatisticas>.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS 2019. [cited 2020 Sept. 26]. Available from: <http://www.aids.gov.br/pt-br/pub/2019/boletim-epidemiologico-de-hivaids-2019>
5. Benzaken AS, Pereira GFM, Costa L, Tanuri A, Santos AF, Soares MA. Antiretroviral treatment, government policy and economy of HIV/AIDS in Brazil: is it time for HIV cure in the country?. *AIDS Res Ther*. 2019;16(1):19. DOI:10.1186/s12981-019-0234-2
6. Smit M, Smit C, Geerlings S. Changes in First-Line cART Regimens and Short-Term Clinical Outcome between 1996 and 2010 in The Netherlands. *PLoS One*. 2013;8:e76071. DOI: 10.1371/journal.pone.0076071
7. Courlet P, Livio F, Guidi M, Cavassini M, Battegay M, Stoeckle M, et al. Swiss HIV Cohort Study, Polypharmacy, Drug–Drug Interactions, and Inappropriate Drugs: New Challenges in the Aging Population With HIV, *Open Forum Infectious Diseases*, 2019 Dec;6(12). DOI: 10.1093/ofid/ofz531
8. Gebo KA. Epidemiology of HIV and response to antiretroviral therapy in the middle aged and elderly. *Aging Health*. 2008; 4:615-627. DOI: 10.2217/1745509X.4.6.615
9. Maschio MBM, Balbino AP, Souza PFR de, Kalinke LP. Sexualidade na terceira idade: medidas de prevenção para doenças sexualmente transmissíveis e AIDS. *Rev. Gaúcha Enferm* [Internet]. 2011 Set [cited 2019 Jun 09];32(3):583-589. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-14472011000300021&lng=en. DOI: 10.1590/S1983-14472011000300021.
10. Schmid GP, Williams BG, Garcia-Calleja JM, et al. The unexplored story of HIV and ageing. *Bull World Health Organ*. 2009;87(3):162-162A. DOI:10.2471/BLT.09.064030
11. Cardoso SW, Torres TS, Santini-Oliveira M, Marins LMS, Veloso VG, Grinsztejn B. Aging with HIV: a practical review. *Braz J Infect Dis* [Internet]. 2013 ago [cited 2019 Jun 9];17(4):464-479. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-

86702013000400013&lng=en. DOI: 10.1016/j. bjid.2012.11.007.

12. Nardelli GG, Gaudenci EM, Silveira RE, Garcia LAA, Malaquias BSS, Santos AS. Knowledge about HIV/AIDS in older adults using the services of Family Health Strategy. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* [Internet]. 2019 [cited 2020 Sep 29];52:e20180355. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822019000100653&lng=en. Epub May 16, 2019. DOI: 10.1590/0037-86820355-2018.
13. Gleason LJ, Luque AE, Shah K. Polypharmacy in the HIV-infected older adult population. *Clin Interv Aging*. 2013; 8:749–763. DOI: 10.2147/CIA.S37738
14. Marzolini C, Back D, Weber R, Furrer H, Cavassini M, et al. Ageing with HIV: medication use and risk for potential drug–drug interactions. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2011; 66: 2107–2111. DOI: 10.1093/jac/dkr248
15. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejoda Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: 2018.
16. Evans-Jones JG, Cottle LE, Back DJ, Gibbons S, Beeching NJ, Carey PB, et al. Recognition of Risk for Clinically Significant Drug Interactions among HIV-Infected Patients Receiving Antiretroviral Therapy, *Clinical Infectious Diseases*, 2010;10(15):1419-1421. DOI: 10.1086/652149
17. Marzolini C, Elzi L, Gibbons S, Weber R, Fux C, Furrer H, et al. Swiss HIV Cohort Study. Prevalence of comedications and effect of potential drug-drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study. *Antivir Ther*. 2010;15(3):413-23. DOI: <https://10.3851/IMP1540>.
18. University of Liverpool. HIV Drug Interactions. [cited 2019 Jun 9]. Available from: <https://www.hiv-druginteractions.org>.
19. Holtzman C, Armon C, Tedaldi E, Chmiel JS, Buchacz K, Wood K, Brooks JT et al. Polypharmacy and risk of antiretroviral drug interactions among the aging HIV- infected population. *J Gen Intern Med*. 2013;28(10):1302-10. DOI: 10.1007/s11606-013-2449-6
20. Garbin CAS, Gatto RCJ, Garbin AJI. Adesão à terapia antirretroviral em pacientes HIV soropositivos no Brasil: uma revisão da literature. *Arch Health Invest*. 2017; 6(2):65-70. DOI: 10.21270/archi.v6i2.1787
21. Rocha GM, Machado CJ, Acurcio FA, Guimarães MDC. Monitorando a adesão ao tratamento anti-retroviral no Brasil: um desafio urgente. *Cad. Saúde Pública* [Internet]. 2011 [cited 2002 Sep 29]; 27 (Suplemento 1): s67-s78. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011001300008 &lng=es. DOI: 10.1590/S0102-311X2011001300008.
22. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the

Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. [cited 2020 Aug 27]. Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/inline-files/AdultandAdolescentGL.pdf>.

23. Justice AC, Gordon KS, Skanderson M, Edelma EJ, Akgün KM, Gibert CL, et al. Nonantiretroviral polypharmacy and adverse health outcomes among HIV-infected and uninfected individuals. *AIDS*. 2018; 32(6):739-749. DOI: 10.1097/QAD.0000000000001756
24. Devanathan AS, Anderson DJC, Cottrell ML, Burgunder EM, Saunders AC, Kashuba ADM. Contemporary Drug-Drug Interactions in HIV Treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(6):1362-1377. DOI: 10.1002/cpt.1393.
25. Secoli SR, Figueras A, Lebrão ML, Lima FD, Santos JLF. Risk of Potential Drug-Drug Interactions among Brazilian Elderly: a population-based, cross-sectional study. *Drugs Aging*. 2010;759-770. DOI: 10.2165/11538460-000000000-00000
26. Buchacz K, Baker RK, Palella Jr FJ, Shaw L, Patel P, Lichtenstein KA, et al. Disparities in prevalence of key chronic diseases by gender and race/ethnicity among antiretroviral-treated HIV-infected adults in the US. *Antivir Ther*. 2013;18(1):65–75. DOI: 10.3851/IMP2450
27. Nachega JB, Hsu AJ, Uthman OA, Spinewine A, Pham PA. Antiretroviral therapy adherence and drug-drug interactions in the aging HIV population. *AIDS*. 2012;26(Suppl1):S39–53. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32835584ea.
28. Greene M, Steinman MA, McNicholl IR, Valcour V. Polypharmacy, drug-drug interactions, and potentially inappropriate medications in older adults with human immunodeficiency virus infection. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(3):447-53. DOI: 10.1111/jgs.12695.
29. McCluskey SM, Siedner MJ, Marconi VC. Management of Virologic Failure and HIV Drug Resistance. *Infect Dis Clin North Am*. 2019;33(3):707-742. DOI: 10.1016/j.idc.2019.05.004.
30. Nettles, RE, Kieffer TL, Kwon P, Monie D, Han Y, Parsons T, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*. 2005;293(7):817-829. DOI:10.1001/jama.293.7.817.
31. Helou E, Sheno S, Kyriakides T, Landry ML, Kozal M, Barakat LA. Characterizing Patients with Very-Low-Level HIV Viremia: A Community-Based Study. *J Int. Assoc Provid AIDS Care*. 2017;16(3):261-266. DOI:10.1177/2325957416680028.
32. Peyriere H, Eiden C, Macia JC, Reynes J. Antihypertensive Drugs in Patients Treated with Antiretroviral. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2012; 46:703-709. DOI 10.1345/aph.1Q546
33. Campanha Angela Maria, Ravagnani Beatriz, Milhorança Igor André, Bernik

Márcio Antonini, Viana Maria Carmen, Wang Yuan-Pang *et al.* Benzodiazepine use in Sao Paulo, Brazil. *Clinics* [Internet]. 2020 [cited 2020 Nov 22]; 75: e1610. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-5932202000010024/7&lng=en. DOI: 10.6061/clinics/2020/e1610.

34. Qureshi Shahab. Drug Interactions with Antiretroviral Therapy (ART). Medscape, 2020. [cited 2020 Oct 05]. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/2039809-overview#a2>.
35. Altena E, Baglioni C, Espie CA, Ellis J, Gavriloff D, Holzinger B, et al. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. *J Sleep Res.* 2020;29(4):e13052. DOI: 10.1111/jsr.13052.
36. Park-Wyllie LY, Levine MA, Holbrook A, Thabane L, Antoniou T, Yoong D, et al. Outcomes of Dosage Adjustments Used to Manage Antiretroviral Drug Interactions, *Clinical Infectious Disease*, 2007;45(7):933–936. DOI: 10.1086/521252

CAPÍTULO 14

RECENT ADVANCES AND APPLICATIONS OF THE BIOPOLYMER LEVAN: ANOVERVIEW

Edmilson Clarindo de Siqueira

Doutor em Biologia Celular e Molecular Aplicada pela UPE

Centro de Tecnologias Estratégicas do Nordeste (CETENE)

Endereço: Av. Prof. Luiz Freire 01 Cidade Universitária 50740545, Recife/PE, Brasil

E-mail: edmilson.siqueira@cetene.gov.br

RESUMO: Os exopolissacarídeos (EPS) são polímeros produzidos por algumas espécies de plantas e uma vasta gama de microrganismos. Devido às suas propriedades físico-químicas, os EPS ganharam notoriedade nas indústrias química, cosmética e de alimentos. Dentre os EPS microbianos, a levana é reconhecida como um polímero versátil e promissor. Trata-se de um polissacarídeo à base de frutose, não tóxico, biocompatível e biodegradável. Levana possui aplicações potenciais na medicina como expensor do volume sanguíneo e encapsulante de produtos farmacêuticos. Várias abordagens químicas de funcionalização de levana foram estabelecidas para melhorar suas propriedades. Em função da sua ascensão recente, este artigo apresenta uma revisão sobre propriedades, biossíntese, produção, funcionalização e aplicações de levana.

PALAVRAS-CHAVE: Exopolissacarídeos; Polímeros de Frutose; Aplicações Biotecnológicas.

ABSTRACT: Exopolysaccharides (EPSs) are polymers produced by some plant species and a broad gamut of microorganisms. Due to their physicochemical properties, EPSs have gained notoriety in the chemical, cosmetic and food industries. Among microbial EPSs, levan is recognized as a promising and versatile polymer. Levan is a fructose-based, nontoxic, biocompatible, and biodegradable polysaccharide with potential applications in medicine as an expander of blood volume and an encapsulant of pharmaceutical products. Several chemical functionalization approaches have been established to improve its properties. This article offers a review of the properties, biosynthesis, production, functionalization and applications of levan.

KEYWORDS: Exopolysaccharides; Fructose Polymers; Biotechnological Applications.

1. INTRODUÇÃO

Os exopolissacarídeos (EPS) são polímeros de alto peso molecular com grande potencial biotecnológico. São produzidos por algumas espécies de plantas e uma vasta gama de microrganismos, incluindo bactérias, fungos e leveduras, sob condições estresse (FREITAS, ALVES E REIS, 2011). Nestes microrganismos, os EPS são secretados para o meio extracelular, onde atuam na proteção das células contra fatores adversos, como pH extremos, compostos tóxicos, pressão osmótica elevada, entre outros. Além disso, possuem um papel essencial nas funções fisiológicas microbianas, principalmente nas interações patógeno-hospedeiro (RANA E UPADHYAY, 2020).

Dentre os compostos pertencentes ao grupo dos EPS, a levana tornou-se um dos mais promissores atualmente. Trata-se de um polissacarídeo à base de frutose usado na composição do natto, um alimento japonês considerado promovedor de vida longa e boa saúde. A identificação da levana é creditada a Lippmann (1881), que usou o termo “lavulan” para descrever a goma recuperada no melaço de açúcar de beterraba. Mas, foi o bacteriologista australiano Greig-Smith (1901) que propôs o termo “levana”, devido a sua propriedade levorotatória (capacidade de desviar o plano da luz polarizada para esquerda) em alusão ao análogo dextrana (SRIKANTH *et al.*, 2015; ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016).

Desde 1940, a levana tem despertado o interesse de muitos pesquisadores que procuram por produtos naturais com benefícios à saúde. Esse interesse se deve ao fato da combinação de propriedades específicas que a distingue da maioria dos polissacarídeos, como alta solubilidade em água e óleo, baixa viscosidade intrínseca, biodegradabilidade, biocompatibilidade, capacidade de formação de filme, forte adesividade, estabilidade ao calor e meios ácido-alcalinos e alta capacidade de retenção de água. Devido a suas propriedades, a levana tornou-se uma molécula atraente com inúmeras aplicações na indústria alimentícia, cosmética e farmacêutica (ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016).

De um modo geral, a levana tem grande potencial como estabilizador, emulsificante, espessante, agente encapsulante, osmorregulador, aditivo para alimentos e rações, crioprotetor em vários setores. Na medicina, a levana tem sido usada como substituto do plasma, prolongador da atividade de droga, fonte de fibra prebiótica, agente antitumoral, antidiabético e anti-hiperlipidêmico (ONER,

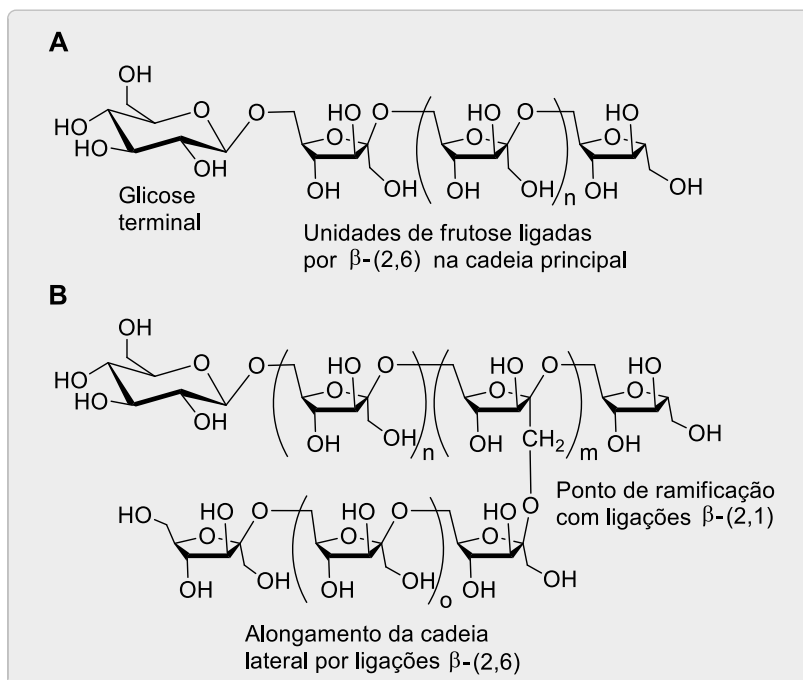
HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016). Recentemente, levana recebeu a atenção da nanotecnologia como insumo base para o desenvolvimento de sistemas nanoestruturados, como nanopartículas, filmes, hidrogéis, nanocompósitos, entre outros (SIQUEIRA *et al.*, 2020).

Nesses sentido, esta revisão apresenta um panorama dos principais avanços nas pesquisas com o biopolímero levana, elecando aspectos relacionados às suas propriedades, produção, biossíntese e aplicações recentes.

2. ESTRUTURA MOLECULAR DA LEVANA

Levana é um homopolissacarídeo de frutose composto por resíduos β -D-fructofuranosil unidos por ligações β -(2,6) em uma cadeia principal e β -(2,1) em ramificações ocasionais (Oner, Hernández e Combie, 2016). A fórmula empírica da levana é $(C_6O_{10}H_5)_n$ e sua fórmula estrutural é mostrada na Figura 1.

Figura 1 – Estrutural molecular de levana linear (A) e ramificada (B)



Fonte: Oner, Hernández e Combie (2016), adaptado pelo autor usando o software Chem Draw

Suas propriedades típicas a distingue levana da maioria dos outros EPS, sendo amplamente estudada em termos de tipos de ligações, distribuição dos açúcares constituintes ao longo da cadeia, peso molecular e viscosidade (GUPTA *et al.*, 2011; ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016).

Com exceção de uma levana produzida por *Serratia levanicum* (SAITO *et al.*, 2000), a maioria das levanas microbianas tem um grande número de pontos de ramificações no carbono da posição C-1 (Figura 1B). Geralmente essas ramificações são curtas e em muitos casos consistem apenas em um único resíduo de frutose (KANG *et al.*, 2009). Contudo, em algumas levanas bacterianas as ramificações podem representar até cerca de 30 % do polímero (SMELCEROVIC, KNEZEVIC-JUGOVIC E PETRONIJEVI, 2008).

Além da estrutura molecular, outro fator que interfere diretamente nas propriedades do polímero é o peso molecular. O peso molecular depende da origem do microrganismo e das condições de crescimento (Oner, Hernández e Combie, 2016). Geralmente, levanas microbianas possuem cadeias maiores e mais ramificadas do que àquelas produzidas por plantas, conseqüentemente, seus pesos moleculares variam de 2 a 100 kDa. Por sua vez, as levanas de plantas apresentam pesos moleculares em uma faixa menor, variando entre 2 a 33 kDa (SRIKANTH *et al.*, 2015).

Sabe-se que as levanas com diferentes pesos moleculares são utilizadas para diferentes fins. Por exemplo, levana de alto peso molecular (HMW) é aplicável como agente de melhoria de textura e sabor em produtos lácteos da indústria de alimentos (ERKORKMAZ *et al.*, 2018). No setor farmacêutico, levana de baixo peso molecular pode ser usada como um aglutinante de comprimido para dosagem de liberação imediata, enquanto as levanas de HMW são usadas em formulações de matrizes para a liberação controlada de fármacos (LIANG E WANG, 2015; SIQUEIRA *et al.*, 2020).

3. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS DA LEVANA

3.1 Solubilidade e viscosidade

Levana é um polímero não iônico com características de um pó branco amorfo ou microcristalino. Possui caráter anfifílico, sendo solúvel tanto em água como em óleo (Tabela 1). No entanto, é insolúvel na maioria dos solventes orgânicos como o metanol, acetona, etanol, *n*-propanol, metiletilcetona, isopropanol, tolueno, entre outros (GUPTA *et al.*, 2011; TOMULESCU *et al.*, 2016).

Outra propriedade interessante da levana é sua baixa viscosidade intrínseca. A viscosidade intrínseca $[\eta]$ é uma medida da contribuição do soluto para a viscosidade

(η) de uma solução (SRIKANTH *et al.*, 2015). Conforme relatou Arvidson, Rinehart e Gadala-Maria (2006), em concentrações de até 30 % (p/v), levana exibe comportamento newtoniano, isto é, a viscosidade é constante em diferentes taxas de cisalhamento e não varia com o tempo. Já em concentrações de 30% e 55%, levana apresentou comportamento pseudoplástico, ou seja, a viscosidade diminui com o aumento da taxa de cisalhamento.

A viscosidade da levana pode ser aumentada na presença de sais, mas pode diminuir drasticamente com o aumento da temperatura Manandhar, Vidhate e Souza (2009). Além disso, ela pode ser influenciada em condições ácidas (pH 2) (KANG *et al.*, 2009).

Tabela 1 – Propriedades físico-químicas da levana.

Propriedade	Característica	Descrição	Referências
Estrutura química	Composta por resíduos β -D-fructofuranosil.	Ligações β -(2,6) na cadeia central e β -(2,1) nas ramificações.	Oner, Hernández e Combie, 2016
Solubilidade (anfifílica)	Solúvel em água e óleo; insolúvel em solventes orgânicos (exceto, DMSO).	Seu caráter anfifílico se deve aos grupos CH_2 e OH nas furanoses de sua estrutura.	Gupta <i>et al.</i> , 2011
Viscosidade	Possui baixa viscosidade intrínseca ($[\eta]$).	$[\eta]=0,07\text{-}0,18$ dL/g para levana com peso molecular entre 16 a 24 kDa	Arvidson, Rinehart e Gadala-Maria, 2006
Estabilidade térmica	Alta estabilidade térmica	Possui ponto de degradação de 225°C e transição vítrea (T_g) de 141°C .	Barone e Medynets, 2007
Estabilidade mecânica	Resistente à tração: fortemente adesiva.	Resistência a tração em alumínio puro de 500 a 1500 psi.	Montana Polysaccharides, 2015
Estabilidade química	Estável na faixa de pH de 4-11 e é compatível com sais e surfactantes.	Susceptível à hidrólise em meios muito ácidos e alcalinos, quando aquecida.	Fiume <i>et al.</i> , 2016
Formação de partículas	Forma nanopartículas esféricas e compactas por automontagem.	Tamanho das nanopartículas: Em meio aquoso: ~ 225 nm; Em etanol: ~ 250 nm.	Kang <i>et al.</i> , 2009

Fonte: Os Autores.

3.2 Estabilidade térmica

Outra propriedade inerente ao biopolímero levana é sua elevada estabilidade térmica (Tabela 1). Levana possui ponto de degradação de aproximadamente 225°C

e transição vítrea (T_g) de 141°C (BARONE E MEDYNETS, 2007; SRIKANTH *et al.*, 2015). Kasapis *et al.* (1994), demonstraram que o aumento da temperatura não interferiu na viscosidade de levana, que se manteve estável ao aquecimento. A estabilidade do levana produzida por *Zymomonas mobilis* 113 “S” foi investigada durante o armazenamento do líquido de cultura (BEKERS *et al.*, 2005). Não houve degradação do polímero durante 120 h de armazenamento do líquido de cultivo a 30 °C. Porém, a 60 °C o grau de degradação foi inversamente proporcional ao pH.

3.3 Capacidade de formar sistemas nanoestruturados

Sabe-se que a cadeia principal de levana é mais flexível do que a de outros polímeros à base de hexoses (ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016). Contudo, um grande número de ligações de hidrogênio intramolecular pode conferir rigidez conformacional à molécula, de modo a que levana adota uma conformação globular compacta, esférica e simétrica em solução aquosa (KANG *et al.*, 2009). Essa característica é muito importante para sua aplicação no desenvolvimento de micro e nanopartículas (SIQUEIRA *et al.*, 2020).

A capacidade de levana formar partículas compactas em meio aquoso se deve a baixa viscosidade e volume hidrodinâmico (SEZER *et al.*, 2011). O formato compacto é mantido em água à temperatura ambiente em soluções que permanecem fluidas. Em concentrações semelhantes, outros polissacarídeos iriam formar pastas grossas ou géis (KANG *et al.*, 2009; MANANDHAR, VIDHATE E SOUZA, 2009).

Filmes à base de levana pura possuem propriedades mecânicas pobres. Isso provavelmente está relacionado à sua estrutura globular compacta que não permite emaranhamento intermolecular significativo, levando o material à fragilidade (MANANDHAR, VIDHATE E SOUZA, 2009). Para evitar problemas de estabilidade mecânica, filmes à base de levana são produzidos pela mistura com outro composto, como por exemplo, glicerol (BARONE E MEDYNETS, 2007). Outras propriedades estão descritas na Tabela 1.

3.4 Outras propriedades da levana

Além das propriedades supracitadas (Tabela 1), levana pode ser parcialmente hidrolisada à frutose e frutooligossacarídeos (FOS) em condições ácidas e

temperaturas elevadas (KANG *et al.*, 2009; SRIKANTH *et al.*, 2015). A hidrólise com ácidos orgânicos (lático, acético e glucônico) asseguraram maior formação de monômeros de frutose; enquanto que a hidrólise de levana por HCl assegurou altas quantidades de FOSe levana de baixo peso molecular (SHIH *et al.*, 2005). Atualmente, a hidrólise química com ácido nitroso é técnica preferida para a produção de levana de baixo peso molecular e FOS. Além de ser de um método rápido e econômico, a hidrólise com ácido nitroso fornece um controle para produzir levanas com tamanhos pré-direcionados (EROGLU *et al.*, 2017; SIQUEIRA *et al.*, 2020).

Finalmente, levana possui uma baixa permeabilidade ao oxigênio, podendo ser utilizada como material de revestimento comestível em alimentos e produtos farmacêuticos (VIJAYENDRA E SHAMALA, 2013; ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016).

4. BIOSSÍNTESE DE LEVANA

A biossíntese de levana ocorre de forma segregada através da reação de transglicosilação na presença de frutossiltransferases (FTF). As FTF são enzimas multifuncionais agrupadas pelo Banco de Dados de Enzimas Ativas de Carboidratos (CAZY, <http://www.cazy.org/>) nas famílias glicosil hidrolases GH32 e GH68. A GH32 engloba frutossiltransferases vegetais, levanases, invertases, inulinases e frutofuranosidases, enquanto a GH68 inclui inulinasacarase, que sintetiza a inulina e levanasacarase, que produz a levana (RAGA-CARBAJAL *et al.*, 2015).

A levanasacarase (EC 2.4.1.10), também conhecida como sacarose-6-frutossiltransferase ou β -(2,6)-frutossiltransferase, é a principal enzima produtora de levana microbiana, sendo expressa pela suplementação de sacarose durante a fermentação (LI *et al.*, 2015). Esta enzima é amplamente distribuída em várias bactérias, incluindo espécies dos gêneros *Acetobacter*, *Aerobacter*, *Azotobacter*, *Bacillus*, *Corynebacterium*, *Erwinia*, *Gluconobacter*, *Mycobacterium*, *Pseudomonas*, *Streptococcus*, *Zymomonas* e *Halomonas* (ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016).

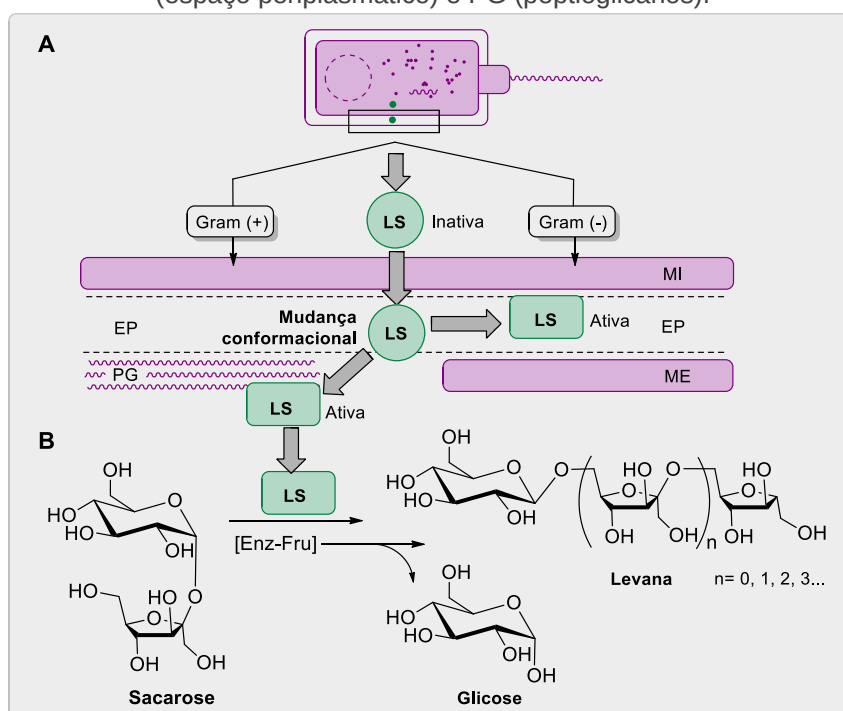
Durante o crescimento microbiano, a LS atua sobre a sacarose, clivando este substrato para gerar grupos frutossil que são transferidos por uma variedade de moléculas aceitadoras. Os receptores podem ser monossacarídeos, oligossacarídeos, cadeia de frutanos em crescimento, ou ainda moléculas de água,

resultando na hidrólise da sacarose (SRIKANTH *et al.*, 2015; ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016).

4.1 Mecanismos de ação da enzima levansacarase

O mecanismo de ativação da LS difere em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (Figura 2.A).

Figura 2 – Representação da ativação da enzima levansacarase em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (A) e biossíntese da levana (B). MI (membrana interna); ME (membrana externa); EP (espaço periplasmático) e PG (peptidoglicanos).



Fonte: Do autor (gerado a partir do software ChemDraw).

Na primeira, a ativação da LS ocorre em dois passos: primeiro há a clivagem de um peptídeo de sinalização e depois o dobramento da proteína para a conformação final. Enquanto que na segunda, a ativação da LS é independente deste péptido de sinalização. A presença de efetores externos, tais como íons metálicos (Fe^{2+} ou Ca^{2+}) ou mudanças no pH do ambiente exterior, finaliza o sinal de ativação para a excreção da enzima (ORTIZ-SOTO E SEIBEL, 2014; RAGA-CARBAJAL *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2015) (Figura 2.A).

A biossíntese de levana pela LS ocorre por um mecanismo de dupla troca, também chamado ping-pong (Figura 2.B). Este mecanismo foi proposto por Chambert, Tréboul e Dedonder (1974), em que a enzima forma um complexo intermediário com

a frutose (Enz-Fru) a partir de uma molécula de sacarose (ping), liberando a glicose (pong). O complexo Enz-Fru interage com uma molécula de água (ping), liberando uma segunda frutose (pong).

4.2 Reações de transfrutosilação versus hidrólise e seus produtos

Dependendo da molécula aceitadora dos resíduos β -D-frutofuranosil, a LS catalisa três reações distintas: polimerização, onde a cadeia crescente de frutanos torna-se o aceitador; transfrutosilação, em que o aceitador dos resíduos utilizados pode ser monossacáridos, dissacáridos, ou oligossacáridos e; hidrólise, neste caso a água é o aceitador dos resíduos de D-frutofuranosil (SRIKANTH *et al.*, 2015; ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016).

Em bactérias Gram-positivas (como, *Bacillus subtilis*), a LS tende a sintetizar levana sem acumular compostos intermediários, como os FOS (CHAMBERT, TRÉBOUL E DEDONDER, 1974). A alta polimerização de levana nestas bactérias ocorre por um mecanismo processador, onde a cadeia em crescimento mantém-se ligada à enzima e é progressivamente alongada. Nestas bactérias, a LS mantém-se em contato direto com o meio (OZIMEK *et al.*, 2006) (Figura 2.B). Por sua vez, em bactérias Gram-negativas (como, *Zymomonas mobilis*) a LS sintetiza, preferencialmente, FOS (VISNAPUU, MARDÓ E ALAMÄE, 2015). Neste caso, o processo ocorre por um mecanismo não processador, em que os FOS acumulados são seguidamente liberados da enzima (ORTIZ-SOTO E SEIBEL, 2014; RAGACARBAJAL *et al.*, 2015; LI *et al.*, 2015).

4.3 Fatores que interferem na atividade da levanassacarase

A especificidade da reação (isto é, transfrutosilação/hidrólise) da levansucrase é modulada por vários fatores, tais como a concentração de sacarose e de enzima, temperatura, pH ou presença de solventes orgânicos no meio reacional, entre outros (LI *et al.*, 2015; ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016).

Normalmente, em altas concentrações de sacarose, a LS promove a reação de transfrutosilação e reduz sua atividade hidrolase (PORRAS-DOMÍNGUEZ *et al.*, 2015). Ozimek *et al.* (2006) verificaram que atividade hidrolase de LS de *Lactobacillus reuteri* 121 foi muito maior com o esgotamento da sacarose. Por outro lado, o

aumento da concentração da enzima, resultou na redução do tamanho de levana. Isso foi verificado com LS de *B. subtilis* (RAGA-CARBAJAL *et al.*, 2015; ADAMBERG *et al.*, 2015).

A temperatura e força iônica são dois fatores que podem determinar um tipo de reação em detrimento ao outro. A uma temperatura elevada (50 °C), a levanasacarase de *Bacillus licheniformis* RN-01 produziu levana de alto peso molecular (612 kDa), enquanto a 30 °C, levana de baixo peso molecular (11 kDa) foi formada (NAKAPONG *et al.*, 2013). Além disso, foi verificado que a adição de NaCl (0,5 M) o tamanho da levana diminuiu de 612 para 11 kDa (NAKAPONG *et al.*, 2013).

O pH também é outro fator que influencia na biossíntese de levana, principalmente, na relação transfrutoseilação/hidrólise. Goldman *et al.* (2008) perceberam que em pH > 7, LS de *Z. mobilis* tem atividade hidrolase aumentada; enquanto que em pH < 6 a atividade transferase é predominante para formação de levana.

5. PRODUÇÃO MICROBIANA DE LEVANA

A produção microbiana de levana foi relatada pela primeira em 1902 por Greig-Smith e Steel, usando microrganismos isolados na secreção da espécie *Eucalyptus stuarina* (TOMULESCU *et al.*, 2016). Já a produção enzimática foi descrita pela primeira vez por Hestrin, Avineri-Shapiro e Aschner em 1943 com estirpes de *B. subtilis*, *B. polymyxa* N.C.T.C. 4744 e *Aerobacter levanicum*. A produção é favorecida por uma fonte de carbono em excesso (sacarose) e outra de nutriente limitante, como azoto ou oxigênio (HESTRIN, AVINERI-SHAPIRO E ASCHNER, 1943).

Os estudos sobre coleta, biossíntese e produção da levana se aprofundaram entre 1870 e 1940 na Alemanha, França e Grã-Bretanha. Já a exploração no mercado comercial teve início por volta de 1930 nos Estados Unidos. Neste mesmo período, iniciou-se também os ensaios da produção microbiana de levana voltados para aplicações em vários setores (SRIKANTH *et al.*, 2015; ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016).

Atualmente, a levana é produzida industrialmente pela *Montana Polysaccharides Corp.* (www.polysaccharides.us) nos Estados Unidos, mas ainda não alcançou um desenvolvimento industrial generalizado (SRIKANTH *et al.*, 2015; ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016). A produção microbiana é realizada principalmente

por fermentação submersa³⁶ e depende de fatores como, temperatura, pH e concentração de substrato, além da configuração do biorreator (HAN, 1990; SRIKANTH *et al.*, 2015; ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016).

Em seu artigo de revisão, Srikanth *et al.* (2015) apresentam uma tabela com mais de 50 estratégias para produção de levana, empregando diferentes microrganismos e condições específicas. A Tabela 2 a seguir, resume algumas destas estratégias com os respectivos rendimentos:

Tabela 2 – Estratégias de produção de levana usando diferentes condições de cultivo e microrganismos.

Fonte microbiana	Meios e condições de cultivo	Rendimentos	Referência
<i>Halomonas smyrnensis</i> AAD6	Melaço de beterraba, sacarina e melaço de amido; 37°C; 24 h.	12,4 g/L	Küçükaşık <i>et al.</i> , 2011
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	Sacarose (60 g/L); 40°C; pH 5,2.	15,42 g/L	Jathore <i>et al.</i> , 2012
<i>Zymomonas mobilis</i> NRRL B-14023	Tempo de incubação: 42,3 h; pH 6,0; (células imobilizadas).	40,2 g/L	Silbir <i>et al.</i> , 2014
<i>Bacillus subtilis</i> (natto) Takahashi	Sacarose (200 g/L); 150 rpm; 37 °C; pH 7; 21 h.	49,4 g/L	Shih <i>et al.</i> , 2005
<i>Bacillus subtilis</i>	Sacarose (200 g/L); 175 rpm; 37 °C; pH 7,0; 60 h; Tween 80 (0.875g/L).	59,0 g/L	Devi e Alamu, 2013
<i>Bacillus subtilis</i> (natto) Takahashi	Sacarose (200 g/L); 175 rpm; 37 °C; pH 6,0; 48 h. (células imobilizadas).	70,6 g/L	Shih, Chen e Wu, 2013
<i>Bacillus licheniformis</i> NS032	Sacarose (397,6 g/L); NH ₄ Cl (4,6 g/L); 37 °C; pH 7,4; 24 h.	99,2 g/L	Kekez <i>et al.</i> , 2015
<i>Bacillus methylotrophicus</i> SK 21.002	Sacarose (300 g/L); 180 rpm; 30 °C; 24 h.	100 g/L	Zhang <i>et al.</i> , 2013
<i>Bacillus subtilis</i> (natto) CCT7712	Sacarose (400 g/L); 16h.	111.6 g/L	Santos <i>et al.</i> , 2013
<i>Zymomonas mobilis</i> CCT 4494	Sacarose (300 g/L); 18 h; (Células imobilizadas).	112,53 g/L	Lorenzetti, Moro e García-Cruz, 2015

Fonte: Os Autores.

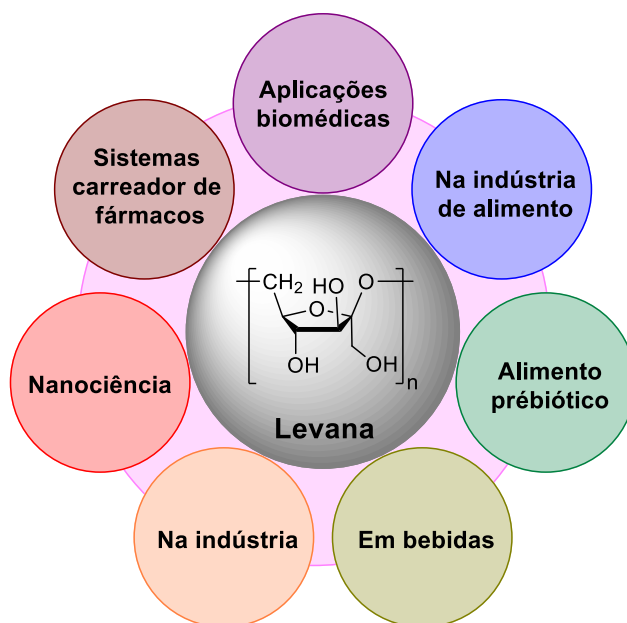
A produção microbiana de levana não está limitada a um tipo padrão de polímero, mas sim a uma mistura de polímeros com diferentes tamanhos de cadeia (SRIKANTH *et al.*, 2015). Em geral, levanas produzidas por diferentes microrganismos possuem estruturas semelhantes; diferindo apenas no grau de polimerização (HAN, 1990; KANG *et al.*, 2009; GUPTA *et al.*, 2011). Além disso, levana bacteriana possui

peso molecular superior a 500 kDa e oferece um amplo espectro de aplicações, principalmente quando funcionalizada quimicamente (ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016).

6. APLICAÇÕES DO BIOPOLÍMERO LEVANA

As aplicações desta frutana foram amplamente revisadas, principalmente nos últimos cinco anos (SRIKANTH *et al.*, 2015; ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016; EROGLU *et al.*, 2017; GONZÁLEZ-GARCINUÑO *et al.*, 2017; COMBIE E ONER, 2018; Siqueira *et al.*, 2020). Por ser uma molécula natural e bioativa, levana tem recebido a atenção em vários campos de pesquisa (Figura 3).

Figura 3 – Setores em que levana tem sido aplicada com mais frequência



Fonte: Do autor (gerado a partir do software ChemDraw).

Devido à alta capacidade de formação de filme, biocompatibilidade e forte adesividade, levana tem um excelente biopolímero com aplicações potenciais na saúde (SRIKANTH *et al.*, 2015; ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016). Na medicina, levana pode ser usado como um substituto do plasma (SRIKANTH *et al.*, 2015). Além disso, levanas produzidas por cepas de *B. Subtilis*, isoladas do mel, apresentaram atividade antiviral contra a gripe aviária e adenovírus tipo 40 (ESAWY *et al.*, 2011).

Na indústria de alimentos, o levana tem sido amplamente utilizada como estabilizador, substituto de gordura e intensificador de sabor (SRIKANTH *et al.*, 2015;

ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016). Além disso, os efeitos prebióticos do levana também foram relatados (KANG *et al.*, 2009). A fermentação de levana por amostras fecais humanas apoiou o crescimento de probióticos com espécies de *Bacteroides* e *Faecalibacterium* (ADAMBERG *et al.*, 2015).

Levana possui excelentes propriedades biológicas, como agente antioxidante, antitumoral e anti-inflamatório e coagulação (HAN, 1990; KANG *et al.*, 2009; SRIKANTH *et al.*, 2015; ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016). Vários estudos anteriores relataram que levana e seus derivados têm atividade antioxidante (ABDEL-FATTAH *et al.*, 2012; LIU *et al.*, 2012; KIM E CHUNG, 2016). Levana produzido por *B. subtilis* NRC1aza teve uma forte atividade contra radicais livres em células de câncer de fígado (ABDEL-FATTAH *et al.*, 2012).

A atividade antitumoral de levana é depende do peso molecular e de sua estrutura molecular (Liang e Wang, 2015). Levana produzida por *Z. mobilis* mostrou atividade antitumoral proporcional ao aumento do peso molecular (CALAZANS *et al.*, 2000). Por sua vez, em uma linhagem celular de carcinoma hepatocelular, a atividade antitumoral de levana aumentou à medida que o grau de ramificação do polímero decresceu (YOON *et al.*, 2004). A atividade anti-AIDS de levana e seus derivados também foi relatada (SRIKANTH *et al.*, 2015).

Em cosméticos, levana foi utilizada como hidratante com efeito anti-inflamatório. O efeito anti-inflamatório de levana, foi demonstrado pela redução da secreção de interleucina I- α (um mediador pró-inflamatório) em comparação com o controle, que não foi tratado com levana (KIM *et al.*, 2005).

Recentemente, levana recebeu especial na área nanotecnologia como agente de encapsulação (ONER, HERNÁNDEZ E COMBIE, 2016; EROGLU *et al.*, 2017). Devido a sua natureza anfifílica, levana foi explorada como matriz de liberação controlada para várias moléculas bioativas (SIQUEIRA *et al.*, 2020). Por exemplo, Sezer *et al.* (2011), utilizaram levana para encapsular albumina de soro de bovino (BSA) e obtiveram partículas com uma eficiência de encapsulação entre 50 % a 70 %. Kim e Chung (2016), observaram que levana atua como agente estabilizador e redutor em nanopartículas de óxido de cério. Resultados semelhantes, também foram observados para outros microelementos como selênio, ferro e cobalto (BONDARENKO *et al.*, 2016).

Por fim, vários trabalhos com nanopartículas de levana contendo paromomicina foram realizados por Siquera *et al.* (2017; 2018; 2020a). com eficiência de

encapsulação variando de 63 a 85 % e tamanhos variando entre 220 a 325 nm. O aumento da concentração de polímero resultou em cluster.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo levantou questões importantes sobre a natureza da levana e suas aplicações. Trata-se de um polímero fascinante à base de frutose e em constante ascensão nos setores de alimentos, cosméticos e farmacêuticos. Levana microbiana geralmente possui peso molecular elevado e é comumente ramificada, formando nanoesferas compactas com aplicações nanotecnológicas.

A levana é produzida industrialmente a partir da sacarose por uma vasta gama de microrganismos. No entanto, há um esforço contínuo na busca por novas cepas biológicas e fontes alternativas de açúcares para melhorar o seu rendimento. Vários fatores contribuem para o rendimento final de levana, como concentração de substrato ou enzima, temperatura, pH, presença de solventes ou sais. Além disso, o estado físico da enzima (solúvel ou imobilizada) também tem sido estudado no tocante ao ganho de massa de levana.

Por fim, estudos mais aperfeiçoados sobre novas estratégias de biossíntese e produção da levana são de grande valia para amplificar sua aplicação e atividades biológicas.

REFERENCIAS

- Abdel-Fattah, A.M.; Gamal-Eldeen, A.M.; Helmy, W.A.; Esawy, M.A. Antitumor and antioxidant activities of levan and its derivative from the isolate *Bacillus subtilis* NRC1aza. *Carbohydrate Polymers*, v. 89, p. 314-322, 2012. doi:10.1016/j.carbpol.2012.02.041.
- Adamberg, K.; Tomson, K.; Talve, T.; Pudova, K.; Puurand, M.; Visnapuu, T.; Alamäe, T.; Adamberg, S. Levan enhances associated growth of *Bacteroides*, *Escherichia*, *Streptococcus* and *Faecalibacterium* in fecal microbiota. *PLoS One*, v. 10, n. e0144042, 2015. doi:10.1371/journal.pone.0144042.
- Arvidson, S.A.; Rinehart, B.T.; Gadala-Maria, F. Concentration regimes of solutions of levan polysaccharide from *Bacillus* sp. *Carbohydrate Polymers*, v. 65, p. 144-149, 2006. doi:10.1016/j.carbpol.2005.12.039.
- Bekers, M.; Upite, D.; Kaminska, E.; Laukevics, J.; Grube, M.; Vigants, A.; Linde, R. Stability of levan produced by *Zymomonas mobilis*. *Process Biochemistry*, v. 40, p. 1535-1539, 2005.
- Barone, J.R.; Medynets, M. Thermally processed levan polymers. *Carbohydrate Polymers*, v. 69, p. 554-61, 2007. doi:10.1016/j.carbpol.2007.01.017.
- Bondarenko, O.M.; Ivask, A.; Kahru, A.; Vija, H.; Titma, T.; Visnapuu, M.; Joost, U.; Pudova, K.; Adamberg, S.; Visnapuu, T.; Alamäe, T. Bacterial polysaccharide levan as stabilizing, non-toxic and functional coating material for microelement-nanoparticles. *Carbohydrate Polymers*, v. 136, p. 710-270, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.09.093>.
- Calazans, G.M.T.; Lima, R.C.; de França, F.P.; Lopes, C.E. Molecular weight and antitumour activity of *Zymomonas mobilis* levans. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 27, p. 245-247, 2000. doi:10.1016/s0141-8130(00)00125-2.
- Chambert, R.; Tréboul, G.; Dedonder, R. Kinetic studies of levansucrase of *Bacillus subtilis*. *European Journal of Biochemistry*, v. 41, p. 285-300, 1974. doi:10.1111/j.1432-1033.1974.tb03269.x .
- Combie, J.; Oner, E.T. From healing wounds to resorbable electronics, levan can fill bioadhesive roles in scores of markets. *Bioinspiration & Biomimetics*, v. 14, 2018. 011001. doi:10.1088/1748-3190/aaed92.
- Devi, G. K.; Alamu, A. Production of biopolymer levan by *Bacillus subtilis* using non-ionic surfactants. *Asian Journal of Pharmacy and Technology*, v. 3, n. 4, p. 149-154, 2013.
- Erkorkmaz, BA.; Onur Kirtel, O.; Duru, O.A.; Oner, E.T. Development of a cost-effective production process for *Halomonas* levan. *Bioprocess and Biosystems Engineering*, v. 41, p. 1247-1259, 2018. <https://doi.org/10.1007/s00449-018-1952-x>.

Eroglu, M.S.; Oner, E.T.; Mutlu, E.C.; Bostan, M.S. Sugar based biopolymers in nanomedicine; New emerging era for cancer imaging and therapy. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, v. 17, p. 1-14, 2017. doi:10.2174/1568026616666161222101703.

Esawy, M.A.; Ahmed, E.F.; Helmy, W.A.; Mansour, N.M.; El-Senousy, W.M.; El-Safty, M.M. Production of levansucrase from novel honey *Bacillus subtilis* isolates capable of producing antiviral levans. *Carbohydrate Polymers*, v. 86, p. 823-830, 2011. doi:10.1016/j.carbpol.2011.05.035.

Freitas, F.; Alves, V.D.; Reis, M.A.M. Advances in bacterial exopolysaccharides: from production to biotechnological applications. *Trends in Biotechnology*, v. 29, p. 388-398, 2011. doi:10.1016/j.tibtech.2011.03.008.

Fiume, M.M.; Heldreth, B.; Bergfeld, W.F.; Belsito, D.V.; Hill, R.A.; Klaassen, C.D.; Liebler, D.C.; Marks Jr, J.G.; Shank, R.C.; Slaga, T.J.; Paul W. Snyder, P.W.; Andersen, F.A. Safety Assessment of Microbial Polysaccharide Gums as Used in Cosmetics. *International Journal of Toxicology*, v. 35, p. 5S-49S, 2016. doi:10.1177/1091581816651606.

Goldman, D.; Lavid, N.; Schwartz, A.; Shoham, G.; Danino, D.; Shoham, Y. Two active forms of *Zymomonas mobilis* levansucrase: An ordered microfibril structure of the enzyme promotes levan polymerization. *The Journal of Biological Chemistry*, v. 283, p. 32209-32217, 2008. doi:10.1074/jbc.M805985200.

González-Garcinuño, Á.; Tabernero, A.; Domínguez, Á.; Galán, M.A.; Martín del Valle, E.M. Levan and levansucrases: Polymer, enzyme, micro-organisms and biomedical applications. *Biocatalysis and Biotransformation*, v. 36, p. 233-244, 2017. doi:10.1080/10242422.2017.1314467.

Gupta, S.; Das, P.; Singh, S.; Akhtar, M.; Meena, D.; Mandal, S. Microbial levan an ideal prebiotic and immunonutrient in aquaculture. *World Aquaculture*, v. 42, n. 61, 2011. <https://doi.org/10.1142/9789814360807>.

Han, Y.W. Microbial levan. *Advances in Applied Microbiology*, v. 35, p. 171-194, 1990. doi:10.1016/s0065-2164(08)70244-2.

Hestrin, S.; Avineri-Shapiro, S.; Aschner, M. The enzymic production of levan. *Biochemical Journal*, v. 37, p. 450-456, 1943. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1257936/>.

Jathore, N.R.; Bule, M.V.; Tilay, A.V.; Annapure, U.S. Microbial levan from *Pseudomonas fluorescens*: Characterization and medium optimization for enhanced production. *Food Science and Biotechnology*, v. 21, p. 1045-1053, 2012. doi:10.1007/s10068-012-0136-8.

Kang, S.A.; Jang, K-H.; Seo, J-W.; Kim, K.H.; Kim, Y.H.; Rairakhwada, D.; Seo, M.Y.; Lee, J.O.; Ha, S.D.; Kim, C-H.; Rhee, S-K. Microbial Production of Biopolymers and Polymer Precursors: Applications and Perspectives; Rehm, B. H. A., eds.; Caister Academic Press: Poole, 2009, cap. 6.

Kasapis, S.; Morris, E.R.; Gross, M.; Rudolph, K. Solution properties of levan polysaccharide from *Pseudomonas syringae* pv. *phaseolicola*, and its possible primary role as a blocker of recognition during pathogenesis. *Carbohydrate Polymers*, v. 23, p. 55-64, 1994. doi:10.1016/0144-8617(94)90090-6.

Kekez, B.D.; Gojic-Cvijovic, G.D.; Jakovljevic, D.M.; Kojic, J.R.S.; Markovic, M.D.; Beskoski, V.P.; Vrvic, M.M. High levan production by *Bacillus licheniformis* NS032 using ammonium chloride as the sole nitrogen source. *Applied Biochemistry and Biotechnology*, v. 175, p. 3068-3083, 2015. doi:10.1007/s12010-015-1475-8.

Kim, K.H.; Chung, C.B.; Kim, Y.H.; Kim, K.S.; Han, C.S.; Kim, C. H. Cosmeceutical properties of levan produced by *Zymomonas mobilis*. *Journal of Cosmetic Science*, v. 56, p. 395-406, 2005. doi:10.1111/j.1467-2494.2006.00314_2.x.

Kim, S.-J.; Chung, B.H. Antioxidant activity of levan coated cerium oxide nanoparticles. *Carbohydrate Polymers*, v. 150, p. 400-407, 2016. doi:10.1016/j.carbpol.2016.05.021.

Küçükaşık, F.; Kazak, H.; Güney, D.; Finore, I.; Poli, A.; Yenigün, O.; et al. Molasses as fermentation substrate for levan production by *Halomonas* sp. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v. 89, p. 1729-1740, 2011. doi:10.1007/s00253-010-3055-8.

Li, W.; Yu, S.; Zhang, T.; Jiang, B.; Um, W. Recent novel applications of levansucrases. *Applied Microbiology and Biotechnology*, v. 99, p. 6959-6969, 2015. doi:10.1007/s00253-015-6797-5.

Liang, T-W.; Wang, S-L. Recent Advances in Exopolysaccharides from *Paenibacillus* spp.: Production, Isolation, Structure, and Bioactivities. *Marine Drugs*, v. 13, p. 1847-1863, 2015; doi:10.3390/md13041847.

Liu, J.; Luo, J.; Ye, H.; Zeng, X. Preparation, antioxidant and antitumor activities in vitro of different derivatives of levan from endophytic bacterium *Paenibacillus polymyxa* EJS-3. *Food and Chemical Toxicology*, v. 50, p. 767-772, 2012. doi:10.1016/j.fct.2011.11.016.

Lorenzetti, M.F.S.; Moro, M.R.; García-Cruz, C.H. Alginate/PVA beads for levan production by *Zymomonas mobilis*. *Journal of Food Process Engineering*, v. 38, 31-36, 2015. doi:10.1111/jfpe.12123.

Manandhar, S.; Vidhate, S.; Souza, N.D. Water soluble levan polysaccharide biopolymer electrospun fibers. *Carbohydrate Polymers*, p. 78, v. 794-798, 2009. doi:10.1016/j.carbpol.2009.06.023.

Montana Polysaccharides Corp., 2015. Your source of levan. Disponível em: <www.polysaccharides.us>. Acesso em: 20 agosto 2021.

Nakapong, S.; Pichyangkura, R.; Ito, K.; Iizuka, M.; Pongsawasdi, P. High expression level of levansucrase from *Bacillus licheniformis* RN-01 and synthesis of levan nanoparticles. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 54, p. 30-36, 2013.

Oner, E.T.; Hernández, L.; Combie, J. Review of Levan polysaccharide: From a century of past experiences to future prospects. *Biotechnology Advances*, v. 34, p. 827-844, 2016. doi:10.1016/j.biotechadv.2016.05.002.

Ortiz-Soto, M.; Seibel, J. Biotechnological Synthesis and Transformation of Valuable Sugars in the Food and Pharmaceutical Industry. *Current Organic Chemistry*, v. 18, n. 8, p. 964-986, 2014.

Ozimek, L.K.; Kralj, S.; van der Maarel, M.J.E.C.; Dijkhuizen, L. The levansucrase and inulosucrase enzymes of *Lactobacillus reuteri* 121 catalyze processive and nonprocessive transglycosylation reactions. *Microbiology*, v. 152, p. 1187-1196, 2006. doi:10.1099/mic.0.28484-0.

Porras-Domínguez, J.R.; Ávila-Fernández, Á.; Miranda-Molina, A.; Rodríguez-Alegría, M.E.; Munguía, A.L. *Bacillus subtilis* 168 levansucrase (SacB) activity affects average levan molecular weight. *Carbohydrate Polymers*, v. 132, p. 338-344, 2015. doi:10.1016/j.carbpol.2015.06.056.

Raga-Carbajal, E.; Carrillo-Nava, E.; Costas, M.; Porras-Dominguez, J.; López-Munguía, A.; Olvera, C. Size product modulation by enzyme concentration reveals two distinct levan elongation mechanisms in *Bacillus subtilis* levansucrase. *Glycobiology*, v. 26, p. 377-385, 2015. doi:10.1093/glycob/cwv112.

Rana, S.; Upadhyay, L.S.B. Microbial exopolysaccharides: Synthesis pathways, types and their commercial applications. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 157, p. 577-583, 2020. doi:10.1016/j.ijbiomac.2020.04.084.

Saito, K.; Kondo, K.; Kojima, I.; Yokota, A.; Tomita, F. Purification and characterization of 2,6-beta-D-fructan 6-levanbiohydrolase from *Streptomyces exfoliatus* F3-2. *Applied and Environmental Microbiology*, v. 66, p. 252-256, 2000. doi:10.1128/aem.66.1.252-256.2000.

Santos, L.F.; Pineda, E.A.G.; Celligoi, M.A.P.C.; Cavalcanti, O.A. Levan as a new additive for colon-specific films: A new approach in the use of exopolysaccharides in time-dependent free films (Aminoalkyl methacrylate copolymer RS). *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 26, n. 5, p. 943-948, 2013.

Sezer, A.D.; Kazak, H.; Oner, E.T.; Akbua, J. Levan-based nanocarrier system for peptide and protein drug delivery: Optimization and influence of experimental parameters on the nanoparticle characteristics. *Carbohydrate Polymers*, v. 84, p. 358-363, 2011. doi:10.1016/j.carbpol.2010.11.046

Smelcerovic, A.; Knezevic-Jugovic, Z.; Petronijevic, Z. Microbial Polysaccharides and their Derivatives as Current and Prospective Pharmaceuticals. *Current Pharmaceutical Design*, v. 14, p. 3168-3195, 2008. doi:10.2174/138161208786404254.

Shih, I.-L.; Yu, Y.-T.; Shieh, C.-J.; Hsieh, C.-Y. Selective Production and Characterization of Levan by *Bacillus subtilis* (Natto) Takahashi. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 53, p. 8211-8215, 2005. doi:10.1021/jf058084o

Shih, I.L.; Chen, L.D.; Wu, J.Y. Levan production using *Bacillus subtilis* natto cells immobilized on alginate. *Carbohydrate Polymers*, v. 82, p. 111-117, 2010. doi:10.1016/j.carbpol.2010.04.030.

Silbir, S.; Dagbagli, S.; Yegin, S.; Baysal, T.; Goksungur, Y. Levan production by *Zymomonas mobilis* in batch and continuous fermentation systems. *Carbohydrate Polymers*, v. 99, p. 454-461, 2014. doi:10.1016/j.carbpol.2013.08.031.

Siqueira, E.C.; Vieira, A.M.; Pinheiro, I.O. Formiga, F.R. Development of nanoparticles from a biofabricated fructose Polymer. *Tissue Engineering: Part A*, v. 23, p. S-154, 2017. doi: 10.1089/ten.tea.2017.29003.abstracts.

Siqueira, E.C.; Vieira, A.M.; Pinheiro, I.O.; Formiga, F.R. 4th International Symposium on Challenes and New Technologies in Drug Discovery & Pharmaceutical Production, Rio de Janeiro, Brasil, 2017.

Siqueira, E.C.; Souza, Z.C.; Pinheiro, I.O.; Formiga, F.R. IX International Symposium on Diagnostics and Therapeutics (SINATER), Recife, Brasil, 2018.

Siqueira, E.C.; Reboucas, J.S.; Pinheiro, I.O.; Formiga, F.R. Levan-based nanostructured systems: An overview. *International Journal of Pharmaceutics*, v. 580, n. 119242, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119242>.

Srikanth, R.; Reddy, C.H.S.S.S.; Siddartha, G.; Ramaiah, M.J.; Uppuluri, K.B. Review on production, characterization and applications of microbial levan. *Carbohydrate Polymers*, v. 120, p. 102-114, 2015. doi:10.1016/j.carbpol.2014.12.003.

Tomulescu, C.; Stoica, R.; Sevcenco, C.; Cășărică, A.; Moscovici, M.; Vamanu, A. Levan - a mini review. *Scientific Bulletin Series F Biotechnologies*, p. 309-320, 2016.

Vijayendra, S.V.N.; Shamala, T.R. Film forming microbial biopolymers for commercial applications – A review. *Critical Reviews in Biotechnology*, v. 34, p. 338-357, 2013. doi:10.3109/07388551.2013.798254.

Visnapuu, T.; Mardo, K.; Alamäe, T. Levansucrases of a *Pseudomonas syringae* pathovar as catalysts for the synthesis of potentially prebiotic oligo- and polysaccharides. *New Biotechnology*, v. 32, p. 597-605, 2015. doi:10.1016/j.nbt.2015.01.009.

Yoon, E.J.; Yoo, S.H.; Cha, J.; Lee, H.G. Effect of levan's branching structure on antitumor activity. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 34, p. 191-194, 2004. doi:10.1016/j.ijbiomac.2004.04.001.

Zhang, T.; Li, R.; Qian, H.; Um, W.; Miao, M.; Jiang, B. Biosynthesis of levan by levansucrase from *Bacillus methylotrophicus*. *Carbohydrate Polymers*, v. 101, p. 975-981, 2014. doi:10.1016/j.carbpol.2013.10.045.

SOBRE O ORGANIZADOR

Edilson Antonio Catapan: Doutor e Mestre em Engenharia da Produção pela Universidade Federal de Santa Catarina - UFSC (2005 e 2001), Especialista em Gestão de Concessionárias de Energia Elétrica pela Universidade Federal do Paraná - UFPR (1997), Especialista em Engenharia Econômica pela Faculdade de Administração e Economia - FAE (1987) e Graduado em Administração pela Universidade Positivo (1984). Foi Executivo de Finanças por 33 anos (1980 a 2013) da Companhia Paranaense de Energia - COPEL/PR. Atuou como Coordenador do Curso de Administração da Faculdade da Indústria da Federação das Indústrias do Paraná - FIEP e Coordenador de Cursos de Pós-Graduação da FIEP. Foi Professor da UTFPR (CEFET/PR) de 1986 a 1998 e da PUCPR entre 1999 a 2008. Membro do Conselho Editorial da Revista Espaço e Energia, avaliador de Artigos do Encontro Nacional de Engenharia de Produção - ENEGEP e do Congresso Nacional de Excelência em Gestão - CNEG. Também atua como Editor Chefe das seguintes Revistas Acadêmicas: Brazilian Journal of Development, Brazilian Applied Science Review e Brazilian Journal of Health Review.

